






ANTIBACTERIAL

Patent number: JP60222486
Publication date: 1985-11-07
Inventor: AREIN MAATEIRU; MARUSERU MENAADO
Applicant: BRISTOL MYERS CO
Classification:
- **international:** C07D499/00; A61K31/425; C07F9/65; C07D205/08; C07F7/10
- **europaen:**
Application number: JP19790159315D 19791210
Priority number(s): US19780968663 19781218

Also published as:

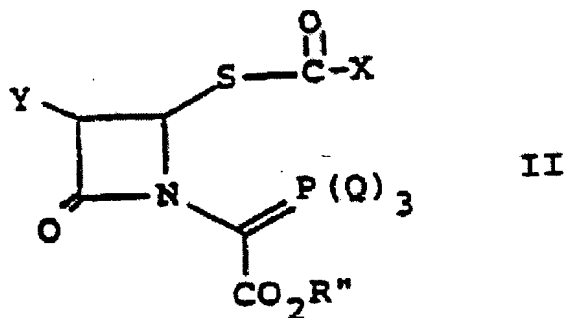
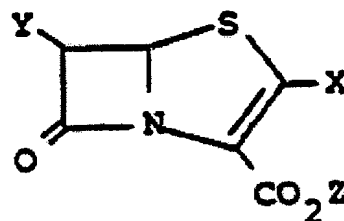
 DK237690 (A)
 DK236590 (A)
 DK135291 (A)
 CH643846 (A)
 CH643265 (A)

more >>

Abstract not available for JP60222486

Abstract of correspondent: **CH643265**

Penem compounds of the formula I are described. The definitions of the substituents X, Y and Z can be taken from Patent Claim 1. They can be obtained by cyclisation of compounds of the formula II in which R<"> is an ester protective group, followed by removal of this protective group in cases where Z denotes hydrogen. The compounds have a good activity as antibacterial agents.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑫ 公開特許公報(A)

昭60-222486

⑤ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和60年(1985)11月7日
 C 07 D 499/00 8413-4C
 A 61 K 31/425 ADZ 7330-4C
 C 07 F 9/65 7327-4H
 // C 07 D 205/08 7242-4C
 C 07 F 7/10 7118-4H 審査請求 有 発明の数 2 (全162頁)

⑭ 発明の名称 抗菌剤

⑰ 特 願 昭54-159315

⑱ 出 願 昭54(1979)12月10日

⑲ 発 明 者 マルセル・メナード カナダ国ケベック州キャンディアク・アバーデーン18
 ⑲ 発 明 者 アレイン・マーティル カナダ国ケベック州デルソン・モネツト13
 ⑲ 出 願 人 ブリストル・マイヤーズ・カンパニー アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク・パーク・アベニュー345
 ⑲ 代 理 人 弁理士 川瀬 良治 外1名

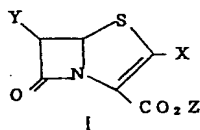
明細書の浄書(内容に変更なし)
 明 細 書

1. [発 明 の 名 称]

抗 菌 剤

2. [特 許 請 求 の 範 囲]

1. 式



〔式中Zは、水素又は易除去性エステル保護基である；X

は、

(a) 式

(i) -OR_a (ただしR_aは、水素である)；

(ii) -OR_b (ただしR_bは、水素、ヒドロキシ、任意には置換されている(低級)アルキル又は任意には置換されている環置換フェニル又は異項環で

あり、アルキル基上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、オキシ、カルボキシ、カルブ(低級)アルコキシ、カルバモイル、(低級)アルコキシ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイルアミノ又は任意には置換されているフェニル又は異項環のうち1種又はそれ以上でありそしてフェニル又は異項環上の置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンスルホニル、オキシ、(低級)アルキルチオ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキルのうち1種又はそれ以上である)；或い

は

- (iii) $-\text{OCOR}_c$ (ただし R_c は、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ又は任意には置換されている(低級)アルキル(ただし置換分は、(ii)項で定義されたとおりである)である)

の残基；或いは

- (b) 置換(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族残基又は環置換フェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環、異項環(低級)アルキル又は異項環チオ(低級)アルキル残基(上述した脂肪族、シクロ脂肪族、フェニル又は異項環基に対する置換分は、
- (i) $-\text{C}(\text{NR}_1)(\text{R}_2)\text{R}_3$ 又は $-\text{N}=\text{C}(\text{NR}_2)(\text{R}_3)$ (ただし R_1 は、水素、(低級)アルキル又はフェニルでありそし

- (iv) $-\text{OCOR}_r$ (ただし R_r は、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ又は R_r であるが、 R_r は、非置換(低級)アルキルであつてはならない)；

- (v) $-\text{OSO}_3\text{H}$ ；

- (vi) $-\text{OP}(\text{OH})_2$ ；

- (vii) $-\text{OSO}_2\text{R}_r$ (ただし R_r は、(b)(iii)項で定義されたとおりである)；

- (viii) $-\text{OP}(\text{OR}_e)(\text{OR}_r)$ (ただし R_e は、(低級)アルキルでありそして R_r は、(b)(iii)項で定義されたとおりである)；

- (ix) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_d$ (ただし n は、0、1又は2でありそして R_d は、(b)(ii)で定義されたとおりであるか又は $n=0$ である場合には、 $-\text{C}(\text{NR}_4)(\text{R}_5)\text{R}_6$ (ただし R_4 は、水素又は(低級)アルキルであ

て R_2 及び R_3 は、各々独立して水素、(低級)アルキル、フェニル又はベンジルである)；

- (ii) $-\text{OR}_d$ (ただし R_d は、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、置換(低級)アルキル、(低級)アルケニル又は任意には環置換されているフェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環又は異項環(低級)アルキルであり、アルキル、フェニル及び異項環基上の置換分は、(a)(i)項で定義されたとおりである)；

- (iii) $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_r$ (ただし n は、1~6の整数でありそして R_r は、任意には置換されている(低級)アルキル又は任意には環置換されているフェニル又は異項環であり、アルキル、フェニル又は異項環基上の置換分は、(a)(i)項で定義されたとおりである)；

りそして R_5 及び R_6 は、各々独立して水素又は(低級)アルキルである)であるが、 R_d は、非置換フェニルであつてはならない)；

- (x) $-\text{COR}_f$ (ただし R_f は、アミノ(低級)アルキル、(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{NR}_{18}$ 、 $-\text{NHOR}_{19}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_{17}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{A}-\text{R}_e$ 又は $-\text{NR}_e\text{R}_g$ (ただし R_{17} 、 R_{18} 及び R_{19} は、(低級)アルキルであり、 R_{19} は、水素又は(低級)アルキルであり、 A は、O、S、NH又は NCH_3 でありそして n 及び R_g は、(b)(iii)及び(b)(viii)項で定義されたとおりである)である)；

- (xi) $-\text{PO}(\text{OR}_w)_2$ (ただし R_w は、水素又は(低級)アルキルである)；


(xii) $-NHR_h$ (ただし R_h は、任意には置換されてい


るフェニル、任意には置換されている異項環、

$-CH=NH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、(低級)アルコ

キシ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低

級)アルキルアミノ、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CS_2CH_3$ 、

$-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2$  $-SO_2NH_2$ 、

$-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}NH_2$ 、 $-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}NHCH_3$ 、 $-\overset{\overset{S}{\parallel}}{C}-NH$ 、

$-\overset{\overset{NH}{\parallel}}{C}-NR_7R_8$ (ただし R_7 及び R_8 は、各々独立

して(低級)アルキル、フェニル又はフェニル


(低級)アルキルである)、 $-\overset{\overset{NH}{\parallel}}{C}-R_9$ (ただし R_9

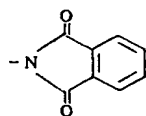
は、(低級)アルキル、フェニル又はフェニル

(低級)アルキルである)、或いは $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{11}$ (た

だし R_{11} は、アミノ(低級)アルキル、 $-NH_2$ 、

(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルア

ミノ、 $-NH$ 、 $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{10}$ (ただし R_{10}



を表わすが、 R_k がアミノ又は $-CH_2CH_2NH_2$

である時は、 R_j はメチルであり、又 R_j 及び R_k

は、共に(低級)アルキルであつてはならない);

(xv) $-NR_j'R_k'$ (ただし R_j' は、(低級)アル

コキシでありそして R_k' は、(低級)アルキル、

異項環、アミノ(低級)アルキル、(低級)アル

キルアミノ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキ

ルアミノ(低級)アルキル又は $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_i$ (ただし

R_i は、(b)(xi)項で定義されたとおりである)で

あるか又は、窒素と合わされる時には、 R_j' 及び



R_k' は、

は、(低級)アルキル又は任意には置換されてい

るフェニル又は異項環であり、フェニル及び異項

環置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである]、

$-\overset{\overset{NH}{\parallel}}{C}-NH_2$ 、(低級)アルコキシ、

$-OCH_2$ 、 $-OCH_2$  $-NO_2$ 又は

$-O(CH_2)_2Si(CH_3)_2$ である)である);

(xii) $-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{11}$ (ただし R_{11} は、アミノ、(低級)

アルキルアミノ又はジ(低級)アルキルアミノに

より置換されている(低級)アルキルである);

(xiv) $-NR_jR_k$ (ただし R_j は、(低級)アルキルで

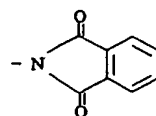
ありそして R_k は、(低級)アルキル、(低級)

アルコキシ、異項環、アミノ、或いは $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_i$

(ただし R_i は、(b)(xi)項で定義されたとおりであ

る)であるか又は、窒素と合わされる時には、 R_j

及び R_k は、

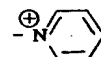


を表わす);

(xvi) $-\overset{\oplus}{N}R_1R_mR_n$ (ただし R_1 、 R_m 及び R_n は、

各々独立して(低級)アルキルであるか又は窒素

と合わされる時には、



を表わす);

(xvii) $-N=CHR_x$ (ただし R_x は、(低級)アルキル

又は任意には置換されているフェニル又は異項

環であり、フェニル又は異項環上の置換分は、(a)

(ii)項で定義されたとおりである);

(xviii) $-N=CR_xR_y$ (ただし R_y は、(低級)アルキ

ル又は任意には置換されているフェニル又は異

項環であり、フェニル及び異項環置換分は、(a)(ii)

項で定義されたとおりであり、又 R_x は、(b)(xii)

項で定義されたとおりである)；

(XX) = $N-R_p$ (ただし R_p は、ヒドロキシ、(低級)

アルコキシ、アミノ、ジ(低級)アルキルアミノ

又は $-NH-\text{C}_6\text{H}_5$ である)；或いは

(XX) = $\begin{array}{c} \text{NOH} \\ \parallel \\ -C-(CH_2)_nNR_{15}R_{16} \end{array}$ (ただし n は、1~6

の整数でありそして R_{15} 及び R_{16} は、各々独立し

て水素又は(低級)アルキルである)

である)

である；そして Y は、水素又は

(a) 任意には置換されている(低級)脂肪族、(低級)

シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂

肪族(置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、

任意には置換されているフェノキシ、任意には置換

ルキルチオ基上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、

(低級)アルコキシ、アミノ、(低級)アルカノイ

ルアミノ又は任意には置換されているフェニル又は

異項環のうち1種又はそれ以上でありそして上のフ

エニル又は異項環置換分は、ヒドロキシ、(低級)

アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ(低級)

アルキル、メタンスルホニル、(低級)アルキルチ

オ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキル

アミノ、アミノ、(低級)アルカノイルアミノ、

(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキ

シ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)ア

ルキルのうち1種又はそれ以上である)；

(b) $-OR_s$ (ただし R_s は、任意には置換されている

(低級)アルキル又は(低級)アルカノイル又は任

意には置換されているフェニル又は異項環であり、

されている異項環オキシ、任意には置換されている

(低級)アルキルチオ、任意には置換されているフ

エニルチオ、任意には置換されている異項環チオ、

メルカプト、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ

(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、

(低級)アルカノイルアミノ、任意には置換さ

れているフェニル、任意には置換されている異項環、

カルボキシ、カルブ(低級)アルコキシ、カルバモ

イル、 $N-(低級)アルキルカルバモイル$ 、 N,N

-ジ(低級)アルキルカルバモイル、ハロ、シアノ、

オキシ、チオキシ、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2$

- (低級)アルキル、(低級)アルキルスルフィニ

ル、ニトロ、ホスホノ又は $-O\overset{O}{\underset{||}{P}}(OR_e)(OR_f)$

(ただし R_e 及び R_f は、上に定義されたとおりで

ある)のうち1種又はそれ以上であり、(低級)ア

ルキル及びアルカノイル上の置換分は、ハロ、ヒ

ドロキシ、(低級)アルコキシ、(低級)アルキル

アミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、アミノ、オキ

ソ、(低級)アルカノイルアミノ又は任意には置換

されているフェニル又は異項環のうち1種又はそれ

以上でありそしてフェニル又は異項環上の置換分は、

ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)

アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンスルホニ

ル、(低級)アルキルチオ、(低級)アルキルアミ

ノ、ジ(低級)アルキルアミノ、アミノ、(低級)

アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、

カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ

又はスルホ(低級)アルキルのうち1種又はそれ以

上である)；

(c) $-S(O)_mR_g$ (ただし n は、0、1又は2であり

そしてR₃は、上に定義されたとおりである)；

(d) ハロ；並びに


(e) 任意には置換されているフェニル又は異項環〔ただし置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンスルホニル、(低級)アルキルチオ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキルのうち1種又はそれ以上である〕

よりなる群から選択される残基である〕

を有する化合物；或いは医薬として使用可能なその塩(ただしYが水素である時は、Xは、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ であつてはならない)。

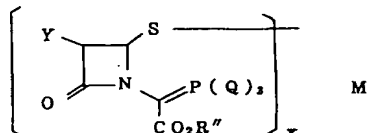
(e) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}=\overset{\text{NH}_2}{\text{CH}}$ (ただしnは、1～6の整数である)；

(f) $-(\text{CH}_2)_n\text{O}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}(\text{CH}_2)_m\text{NR}^A\text{R}^B$ (ただしn及びmは、各々独立して1又は2でありそしてR^A及びR^Bは、独立して水素又は(低級)アルキルである)；
或いは

(g) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}\overset{\text{NH}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^C$ (ただしnは、1～6の整数でありそしてR^Cは、C₁～C₄アルキル、フェニル又は $-(\text{CH}_2)_m$ - (ただしmは、1又は2である)

である特許請求の範囲第1～4項記載の化合物。

6. 式



2 Yが水素である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3 Yが任意にはヒドロキシ基により置換されているC₁

～C₆アルキルである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4 Yがα-ヒドロキシエチルである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

5 Xが

(a) $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}-\text{N}=\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{N}-$ (ただしnは、1～6の整数である)；

(b) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHOH}$ (ただしnは、1～6の整数である)；

(c) $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}(\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})_2$ (ただしnは、1～6の整数である)；

(d) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\parallel}\text{C}-\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル}$ (ただしnは、1～6の整数である)；

〔式中Yは、水素又は

(a) 任意には置換されている(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族〔置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、任意には置換されているフェノキシ、任意には置換されている異項環オキシ、任意には置換されている(低級)アルキルチオ、任意には置換されているフェニルチオ、任意には置換されている異項環チオ、メルカプト、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、(低級)アルカノイルアミノ、任意には置換されているフェニル、任意には置換されている異項環、カルボキシ、カルブ(低級)アルコキシ、カルバモイル、N-(低級)アルキルカルバモイル、N,N-ジ(低級)アルキルカルバモイル、ハロ、シアノ、

オキソ、チオキソ、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2$
 - (低級) アルキル、(低級) アルキルスルフィニ
 ル 、ニトロ、ホスホノ又は $-\text{O}\overset{\text{O}}{\text{P}}(\text{OR}_e)(\text{OR}_f)$
 (ただし R_e 及び R_f は、上に定義されたとおりで
 ある)のうち1種又はそれ以上であり、(低級)ア
 ルキルチオ基上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、
 (低級) アルコキシ、アミノ、(低級) アルカノイ
 ルアミノ又は任意には置換されているフェニル又は
 異項環のうち1種又はそれ以上でありそして上のフ
 エニル又は異項環置換分は、ヒドロキシ、(低級)
 アルコキシ、ハロ、(低級) アルキル、ハロ(低級)
 アルキル、メタンスルホニル、(低級) アルキルチ
 オ、(低級) アルキルアミノ、ジ(低級) アルキル
 アミノ、アミノ、(低級) アルカノイルアミノ、
 (低級) アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキ

アルカノイルアミノ、(低級) アルカノイロキシ、
 カルボキシ、カルボキシ(低級) アルキル、スルホ
 又はスルホ(低級) アルキルのうち1種又はそれ以
 上である)；

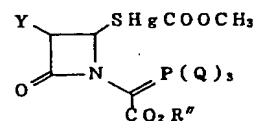
- (c) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_g$ 。(ただし n は、0、1又は2であり
 そして R_g は、上に定義されたとおりである)；
 (d) ハロ；並びに
 (e) 任意には置換されているフェニル又は異項環(た
 し置換分は、ヒドロキシ、(低級) アルコキシ、ハ
 ロ、(低級) アルキル、ハロ(低級) アルキル、メ
 タンスルホニル、(低級) アルキルチオ、アミノ、
 (低級) アルキルアミノ、ジ(低級) アルキルアミ
 ノ、(低級) アルカノイルアミノ、(低級) アルカ
 ノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ(低級) アル
 キル、スルホ又はスルホ(低級) アルキルのうち1

シ(低級) アルキル、スルホ又はスルホ(低級) ア
 ルキルのうち1種又はそれ以上である)；

- (b) $-\text{OR}_g$ 。(ただし R_g は、任意には置換されている
 (低級) アルキル又は(低級) アルカノイル又は任
 意には置換されているフェニル又は異項環であり、
 アルキル及びアルカノイル上の置換分は、ハロ、ヒ
 ドロキシ、(低級) アルコキシ、(低級) アルキル
 アミノ、ジ(低級) アルキルアミノ、アミノ、オキ
 ソ、(低級) アルカノイルアミノ又は任意には置換
 されているフェニル又は異項環のうち1種又はそれ
 以上でありそしてフェニル又は異項環上の置換分は、
 ヒドロキシ、(低級) アルコキシ、ハロ、(低級)
 アルキル、ハロ(低級) アルキル、メタンスルホニ
 ル、(低級) アルキルチオ、(低級) アルキルアミ
 ノ、ジ(低級) アルキルアミノ、アミノ、(低級)

種又はそれ以上である)

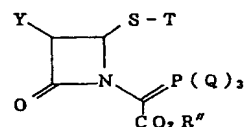
よりなる群から選択される残基である； Q は、フェニル又
 は(低級) アルキルであり、 R'' は、易除去性エステル
 基であり、 X は、1又は2でありそして M は、 X が
 2である時には $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Pb}(\text{II})$ 又は $\text{Hg}(\text{II})$ 、 X が1
 である時には $\text{Ag}(\text{I})$ である]の化合物；並びに式



(式中 Y 、 Q 及び R'' は、上に定義されたとおりである)

の化合物よりなる群から選択される中間体。

7. 式



〔式中Yは、水素又は

- (a) 任意には置換されている(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族(置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、任意には置換されているフェノキシ、任意には置換されている異項環オキシ、任意には置換されている(低級)アルキルチオ、任意には置換されているフェニルチオ、任意には置換されている異項環チオ、メルカプト、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、(低級)アルカノイルアミノ、任意には置換されているフェニル、任意には置換されている異項環、カルボキシ、カルブ(低級)アルコキシ、カルバモイル、N-(低級)アルキルカルバモイル、ハロ、シアノ、オキソ、チオキソ、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{H}$ 、

れ以上である)；

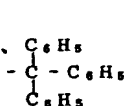
- (b) $-\text{OR}_g$ (ただし R_g は、任意には置換されている(低級)アルキル又は(低級)アルカノイル又は任意には置換されているフェニル又は異項環であり、アルキル及びアルカノイル上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、アミノ、オキソ、(低級)アルカノイルアミノ又は任意には置換されているフェニル又は異項環のうち1種又はそれ以上でありそしてフェニル又は異項環上の置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンスルホニル、(低級)アルキルチオ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、アミノ、(低級)アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、

$-\text{SO}_2-$ (低級)アルキル、(低級)アルキルスルフィニル、ニトロ、ホスホノ又は $-\text{OP}(\text{OR}_g)(\text{OR}_r)$ (ただし R_g 及び R_r は、上に定義されたとおりである)のうち1種又はそれ以上であり、(低級)アルキルチオ基上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、アミノ、(低級)アルカノイルアミノ又は任意には置換されているフェニル又は異項環のうち1種又はそれ以上でありそして上のフェニル又は異項環置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ(低級)アルコキシ、メタンスルホニル、(低級)アルキルチオ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、アミノ、(低級)アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキルのうち1種又はそ

カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキルのうち1種又はそれ以上である)；

- (c) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_g$ (ただし n は、0、1又は2でありそして R_g は、上に定義されたとおりである)；
- (d) ハロ；並びに
- (e) 任意には置換されているフェニル又は異項環(ただし置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンスルホニル、(低級)アルキルチオ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキルのうち1種又はそれ以上である)

よりなる群から選択される残基であり、Qは、フェニル又は(低級)アルキルであり、R^gは、易除去性エステル基でありそしてTは、 C_6H_5 又は $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{C}}{\text{C}}}-\text{X}$ [ただし



Xは、

(a) 式

(i) $-\text{OR}_a$ (ただしR_aは、水素である) ;

(ii) $-\text{OR}_b$ (ただしR_bは、水素、ヒドロキシ、任意には置換されている(低級)アルキル又は任意には置換されている置換フェニル又は異項環であり、アルキル基上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、オキソ、カルボキシ、カルブ(低級)アルコキシ、カルバモイル、(低級)アルコキシ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイルアミノ又は任意には

置換されているフェニル又は異項環のうち1種又はそれ以上でありそしてフェニル又は異項環上の置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンスルホニル、オキソ、(低級)アルキルチオ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキルである) ; 或いは

(iii) $-\text{OCOR}_c$ (ただしR_cは、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ又は任意には置換されている(低級)アルキル(ただし置換分は、(ii)項で定義されたとおりである)である) ;

の残基 ; 或いは

(b) 置換(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族残基又は置換フェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環、異項環(低級)アルキル又は異項環チオ(低級)アルキル残基(上述した脂肪族、シクロ脂肪族、フェニル又は異項環基に対する置換分は、

(i) $-\overset{\text{NR}_1}{\underset{\text{R}_1}{\text{C}}}-\text{NR}_2\text{R}_3$ 又は $-\text{N}=\overset{\text{R}_1}{\text{C}}-\text{NR}_2\text{R}_3$ (ただしR₁は、水素、(低級)アルキル又はフェニルでありそしてR₂及びR₃は、各々独立して水素、(低級)アルキル、フェニル又はベンジルである) ;

(ii) $-\text{OR}_d$ (ただしOR_dは、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、置換(低級)アルキル、(低級)アルケニル又は任意には置換されているフェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環又は異項環(低級)アルキルであり、アルキ

ル、フェニル及び異項環基上の置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである) ;

(iii) $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OR}_f$ (ただしnは、1~6の整数でありそしてR_fは、任意には置換されている(低級)アルキル又は任意には置換されているフェニル又は異項環であり、アルキル、フェニル又は異項環基上の置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである) ;

(iv) $-\text{OCOR}_f'$ (ただしR_fは、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ又はR_fであるが、R_f'は、非置換(低級)アルキルであつてはならない) ;

(v) $-\text{OSO}_3\text{H}$;

(vi) $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{P}}{\text{O}}}(\text{OH})_2$;

(vii) $-\text{SO}_2\text{R}_f$ (ただしR_fは、(b)(iii)項で定義されたとおりである) ;

(vii) $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{P}}}(\text{OR}_e)(\text{OR}_f)$ (ただし R_e は、(低級)アルキルでありそして R_f は、(b)(iii)項で定義されたとおりである)；

(ix) $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}_d$ (ただし n は、0、1又は2でありそして R_d は、(b)(ii)項で定義されたとおりであるか又は $n=0$ である場合には、 $-\overset{\text{NR}_4}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{NR}_5\text{R}_6$ (ただし R_4 は、水素又は(低級)アルキルでありそして R_5 及び R_6 は、各々独立して水素又は(低級)アルキルである)であるが、 R_d は、非置換フェニルであつてはならない)；

(x) $-\text{COR}_f$ (ただし R_f は、アミノ(低級)アルキル、(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NR}_{17}\text{NR}_{18}$ 、 $-\text{NHOR}_{19}$ 、 $-\text{S}-\text{R}_{17}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-\text{A}-\text{R}_e$ 又は $-\text{NR}_e\text{R}_g$ (ただし R_{17} 、

$-\overset{\text{NH}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}_9$ (ただし R_9 は、(低級)アルキル、フェニル又はフェニル(低級)アルキルである)、或いは $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{R}_i$ (ただし R_i は、アミノ(低級)アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、 $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}_{10}$ (ただし R_{10} は、(低級)アルキル又は任意には置換されているフェニル又は異項環であり、フェニル及び異項環置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである)、

$-\text{NH}-\overset{\text{NH}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{NH}_2$ 、(低級)アルコキシ、 $-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{OCH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$ 又は $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ である)である)；

(xi) $-\text{S}-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}_{11}$ (ただし R_{11} は、アミノ、(低級)アルキルアミノ又はジ(低級)アルキルアミノにより置換されている(低級)アルキルである)；

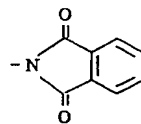
(xv) $-\text{NR}_j\text{R}_k$ (ただし R_j は、(低級)アルキルであ

R_{18} 及び R_e は、(低級)アルキルであり、 R_{19} は、水素又は(低級)アルキルであり、 A は、O、S、NH又は NCH_3 でありそして n 及び R_g は、(b)(iii)及び(b)(vii)項で定義されたとおりである)である)；

(xi) $-\text{PO}(\text{OR}_w)_2$ (ただし R_w は、水素又は(低級)アルキルである)；

(xii) $-\text{NHR}_h$ (ただし R_h は、任意には置換されているフェニル、任意には置換されている異項環、 $-\text{CH}=\text{NH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、(低級)アルコキシ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、 $-\text{NHCOCH}_3$ 、 $-\text{CS}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\overset{\text{S}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{NH}_2$ 、 $-\overset{\text{S}}{\underset{|}{\text{C}}}\text{NHCH}_3$ 、 $-\overset{\text{S}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4$ 、 $-\overset{\text{NH}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{NR}_7\text{R}_8$ (ただし R_7 及び R_8 は、各々独立して(低級)アルキル、フェニル又はフェニル(低級)アルキルである)、

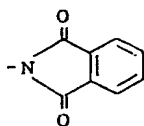
りそして R_k は、(低級)アルキル、(低級)アルコキシ、異項環、アミノ、或いは $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}_i$ (ただし R_i は、(b)(xi)項で定義されたとおりである)であるか又は、窒素と合わされる時には、 R_j 及び R_k は、



を表わすが、 R_k がアミノ又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ である時は、 R_j はメチルであり、又 R_i 及び R_k は、共に(低級)アルキルであつてはならない)；

(xv) $-\text{NR}_j'\text{R}_k'$ (ただし R_j' は、(低級)アルコキシでありそして R_k' は、(低級)アルキル、異項環、アミノ(低級)アルキル、(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル又は $-\overset{\text{O}}{\underset{|}{\text{C}}}-\text{R}_i$ (ただし R_i は、(b)(xi)

項で定義されたとおりである) であるが又は、窒素と
と合わされる時には、 R_j' 及び R_k' は、



を表わす) ;

(XV) $\text{NR}_1\text{R}_m\text{R}_n$ (ただし R_1 、 R_m 及び R_n は、各々
独立して(低級)アルキルであるか又は窒素と合わ
される時には、




を表わす) である]

である]の中間体。

8 Yが水素、エチル又は α -ヒドロキエチルでありそ
してTが $\text{C}(=\text{O})-\text{X}$ である特許請求の範囲第7項記載の中間
体。

R^B は、各々独立して水素又は(低級)アルキルで
ある;或いは

(g) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCR}^C$ (ただし n は、1~6の整数
でありそして R^C は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、フェニル
又は $-(\text{CH}_2)_m$  (ただし m は、1又は2
である)である]

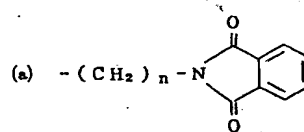
の炭基である特許請求の範囲第7項記載の中間体。

10. 医薬として使用可能な担体又は希釈剤と共に活性成分
として特許請求の範囲第1~5項のいずれか記載の化合物
又はその医薬として使用可能な塩又は生理開裂性のエステ
ルよりなる医薬用組成物。

11. 感染宿主に細菌感染と戦うのに十分な量の特許請求の
範囲第10項記載の医薬用組成物を投与することよりなる
細菌感染と戦う方法。

12. 式

9 Yが水素又は α -ヒドロキエチルでありそしてTが
 $\text{C}(=\text{O})-\text{X}$ [ただしXは、式



(a) $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}$ (ただし n は、1~6

の整数である) ;

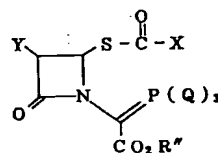
(b) $-(\text{CH}_2)_n\text{NHOH}$ (ただし n は、1~6の整数で
ある) ;

(c) $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}(\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル})_2$ (ただし
 n は、1~6の整数である) ;

(d) $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{アルキル}$ (ただし n
は、1~6の整数である) ;

(e) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}=\text{CH}-\text{NH}_2$ (ただし n は、1~6の整数で
ある) ;

(f) $-(\text{CH}_2)_n\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_m\text{NR}^A\text{R}^B$ (ただし n 及び
 m は、各々独立して1又は2でありそして R^A 及び



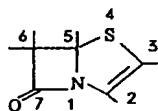
(式中Qは、フェニル又は(低級)アルキルであり、 R^A

は、易除去性エステル基でありそしてX及びYは、上に定
義されたとおりである)の化合物を、不活性有機溶媒中室
温の直上から溶媒の還流温度までの温度において環化し;
それ自体既知の方法によつて易除去性エステル基及び、任
意には、他の保護基を除去し;そして、Yが水素でありか
つ所望の場合には、不活性溶媒中塩基の存在下に該生成
物を対応する求電子剤で処理することによつてYが水素で
ない任意の他の所望の生成物に変換することを特徴とする
特許請求の範囲第1~5項のいずれか記載の化合物の製法。

3 [発明の詳細な説明]

本発明は、強力な抗生活性を有するある種の新規な2-置換及び2,6-ジ置換ベネム化合物に関する。生物活性のあるベネム誘導体を製造する際有用な種々の新規な中間体及びこれら中間体及び活性化化合物の種々の製法も提供される。

ベネム環系は、

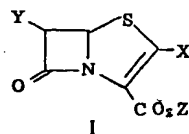


を有し、系統的には7-オキノ-4-チア-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプト-2-エンと命名される。簡単のため、本願中「2-ベネム」と名づけられ、使用される番号系は次のとおりである。

かくして本発明によつて式

置換されているフェニル又は異項環のうち1種又はそれ以上(好適には1又は2)でありそしてフェニル又は異項環上の置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンスルホニル、オキノ、(低級)アルキルチオ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキルのうち1種又はそれ以上(好適には1又は2)である；或いは

(iii) $-OCOR_c$ (ただし R_c は、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ又は任意には置換されている(低級)アルキル(ただし



[式中 Z は、水素又は易除去性のエステル保護基である；

X は、

(a) 式

- (i) $-OR_a$ (ただし R_a は、水素である)；
- (ii) $-OR_b$ (ただし R_b は、水素、ヒドロキシ、任意には置換されている(低級)アルキル又は任意には置換されている環置換フェニル又は異項環であり、アルキル基上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、オキノ、カルボキシ、カルブ(低級)アルコキシ、カルバモイル、(低級)アルコキシ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイルアミノ又は任意には

置換分は、(ii)項で定義されたとおりである)である)

の残基；或いは






- (b) 置換(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族残基又は環置換フェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環、異項環(低級)アルキル又は異項環チオ(低級)アルキル残基[上述した脂肪族、シクロ脂肪族、フェニル又は異項環基に対する置換分は、

$$\begin{array}{c} NR_1 \\ || \\ -C-NR_2R_3 \end{array} \text{ 又は } -N=\begin{array}{c} R_1 \\ || \\ C-NR_2R_3 \end{array} \text{ (ただし } R_1 \text{ は、水素、(低級)アルキル又はフェニルでありそして } R_2 \text{ 及び } R_3 \text{ は、各々独立して水素、(低級)アルキル、フェニル又はベンジルである)；}$$
- (ii) $-OR_d$ (ただし R_d は、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、置換(低

- 級)アルキル、(低級)アルケニル又は任意には環置換されているフェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環又は異項環(低級)アルキルであり、アルキル、フェニル及び異項環基上の置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである)；
- (iii) $-O(CH_2)_nOR_r$ (ただし n は、1~6の整数でありそして R_r は、任意には置換されている(低級)アルキル又は任意には環置換されているフェニル又は異項環であり、アルキル、フェニル又は異項環基上の置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである)；
- (iv) $-OCOR_r'$ (ただし R_r' は、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ又は R_r であるが、 R_r' は、非置換(低級)アルキルであつてはならない)；
- (v) $-OSO_3H$ ；

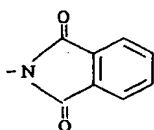
- 級)アルキルアミノ(低級)アルキル、 $-NHNH_2$ 、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-NHOR_{19}$ 、 $-S-R_{17}$ 、 $-O(CH_2)_n-A-R_e$ 又は $-NR_eR_g$ (ただし R_{17} 、 R_{18} 及び R_e は、(低級)アルキルであり、 R_{19} は、水素又は(低級)アルキルであり、 A は、 O 、 S 、 NH 又は NCH_3 でありそして n 及び R_g は、(b)(iii)及び(b)(viii)項で定義されたとおりである)；
- (xi) $-PO(OR_w)_2$ (ただし R_w は、水素又は(低級)アルキルである)；
- (xii) $-NHR_h$ (ただし R_h は、任意には置換されているフェニル、任意には置換されている異項環、 $-CH=NH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、(低級)アルコキシ、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CS_2CH_3$ 、

- (vi) $-OP(OH)_2$ ；
- (vii) $-OSO_2R_r$ (ただし R_r は、(b)(iii)項で定義されたとおりである)；
- (viii) $-OP(O)(OR_e)(OR_r)$ (ただし R_e は、(低級)アルキルでありそして R_r は、(b)(iii)項で定義されたとおりである)；
- (ix) $-S(O)_nR_d$ (ただし n は、0、1又は2でありそして R_d は、(b)(ii)で定義されたとおりであるか又は $n=0$ である場合には $-\overset{NR_4}{\underset{||}{C}}-NR_5R_6$ (ただし R_4 は、水素又は(低級)アルキルでありそして R_5 及び R_6 は、各々独立して水素又は(低級)アルキルである)であるが、 R_d は、非置換フェニルであつてはならない)；
- (x) $-COR_f$ (ただし R_f は、アミノ(低級)アルキル、(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、ジ(低

- $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2$ , $-SO_2NH_2$ 、 $-\overset{S}{\underset{||}{C}}NH_2$ 、 $-\overset{S}{\underset{||}{C}}NHCH_3$ 、 $-\overset{S}{\underset{||}{C}}-NH$ , $-\overset{NH}{\underset{||}{C}}-NR_7R_8$ (ただし R_7 及び R_8 は、各々独立して(低級)アルキル、フェニル又はフェニル(低級)アルキルである)、 $-\overset{NH}{\underset{||}{C}}-R_9$ (ただし R_9 は、(低級)アルキル、フェニル又はフェニル(低級)アルキルである)、或いは $-\overset{O}{\underset{||}{C}}-R_i$ (ただし R_i は、アミノ(低級)アルキル、 $-NH_2$ 、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、 $-NH$ , $-NH-\overset{O}{\underset{||}{C}}-R_{10}$ (ただし R_{10} は、(低級)アルキル又は任意には置換されているフェニル又は異項環であり、フェニル及び異項環置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである)、 $-\overset{NH}{\underset{||}{C}}-NH_2$ 、(低級)アルコキシ、 $-OCH_2$ , $-OCH_2$ , 又は $-O(CH_2)_2Si(CH_3)_3$ である)である)；

(xiii) $-S-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_{11}$ (ただし R_{11} は、アミノ、(低級)アルキルアミノ又はジ(低級)アルキルアミノにより置換されている(低級)アルキルである)；

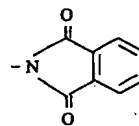
(xiv) $-NR_j R_k$ (ただし R_j は、(低級)アルキルでありそして R_k は、(低級)アルキル、(低級)アルコキシ、異項環、アミノ、或いは $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_i$ (ただし R_i は、(b)(xii)項で定義されたとおりである)であるか又は、窒素と合わされる時には、 R_j 及び R_k は、



を表わすが、 R_k がアミノ又は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ である時は、 R_j はメチルであり、又 R_j 及び R_k は、共に(低級)アルキルであつてはならない)；

(xv) $-NR_j' R_k'$ (ただし R_j' は、(低級)アルコキ

シでありそして R_k' は、(低級)アルキル、異項環、アミノ(低級)アルキル、(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル、ジ(低級)アルキルアミノ(低級)アルキル又は $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R_i$ (ただし R_i は、(b)(xii)項で定義されたとおりである)であるか又は、窒素と合わされる時には、 R_j' 及び R_k' は、



を表わす)；

(xvi) $-\overset{\oplus}{N}R_l R_m R_n$ (ただし R_l 、 R_m 及び R_n は、各々独立して(低級)アルキルであるか又は窒素と合わされる時には、



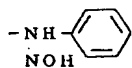
を表わす)；

(xvii) $-N=\text{CHR}_x$ (ただし R_x は、(低級)アルキル又

は任意には置換されているフェニル又は異項環であり、フェニル又は異項環上の置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりである)；

(xviii) $-N=\text{CR}_x R_y$ (ただし R_y は、(低級)アルキル又は任意には置換されているフェニル又は異項環であり、フェニル及び異項環置換分は、(a)(ii)項で定義されたとおりであり、又 R_x は、(b)(xvii)項で定義されたとおりである)；

(xix) $=N-R_p$ (ただし R_p は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、アミノ、ジ(低級)アルキルアミノ又は



(xx) $-\overset{\overset{NOH}{\parallel}}{C}-(\text{CH}_2)_n NR_{15} R_{16}$ (ただし n は、1~6の整数でありそして R_{15} 及び R_{16} は、各々独立して水素又は(低級)アルキルである)である)

である；そして Y は、水素又は

(a) 任意には置換されている(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族(置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、任意には置換されているフェノキシ、任意には置換されている異項環オキシ、任意には置換されている(低級)アルキルチオ、任意には置換されているフェニルチオ、任意には置換されている異項環チオ、メルカプト、アミノ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、(低級)アルカノイルアミノ、任意には置換されているフェニル、任意には置換されている異項環、カルボキシ、カルブ(低級)アルコキシ、カルバモイル、 N -(低級)アルキルカルバモイル、 N 、 N -ジ(低級)アルキルカルバモイル、ハロ、シアノ、オキシ、チオキシ、

$-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2-$ (低級)アルキル、

(低級)アルキルスルフィニル、ニトロ、ホスホノ又

は $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{P}}}(\text{OR}_0)(\text{OR}_1)$ (ただし R_0 及び R_1 は、

上に定義されたとおりである)のうち1種又はそれ以上

であり、(低級)アルキルチオ基上の置換分は、ハ

ロ、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、アミノ、(低

級)アルカノイルアミノ又は任意には置換されている

フェニル又は異項環のうち1種又はそれ以上でありそ

して上のフェニル又は異項環置換分は、ヒドロキシ、

(低級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ

(低級)アルキル、メタンスルホニル、(低級)アル

キルチオ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アル

キルアミノ、アミノ、(低級)アルカノイルアミノ、

(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ

(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキ

(低級)アルキル、スルホ又はスルホ(低級)アルキ
ルのうち1種又はそれ以上である)；

(c) $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}_n$ (ただし n は、0、1又は2でありそ
して R_n は、上に定義されたとおりである)；

(d) ハロ；並びに

(e) 任意には置換されているフェニル又は異項環〔ただし
置換分は、ヒドロキシ、(低級)アルコキシ、ハロ、
(低級)アルキル、ハロ(低級)アルキル、メタンス
ルホニル、(低級)アルキルチオ、アミノ、(低級)
アルキルアミノ、ジ(低級)アルキルアミノ、(低級)
アルカノイルアミノ、(低級)アルカノイロキシ、カ
ルボキシ、カルボキシ(低級)アルキル、スルホ又は
スルホ(低級)アルキルのうち1種又はそれ以上であ
る〕

よりなる群から選択される残基である〕を有する新規なベ

ルのうち1種又はそれ以上である)；

(b) $-\text{OR}_0$ 〔ただし R_0 は、任意には置換されている(低
級)アルキル又は(低級)アルカノイル又は任意には
置換されているフェニル又は異項環であり、アルキル
及びアルカノイル上の置換分は、ハロ、ヒドロキシ、
(低級)アルコキシ、(低級)アルキルアミノ、ジ
(低級)アルキルアミノ、アミノ、オキソ、(低級)
アルカノイルアミノ又は任意には置換されているフェ
ニル又は異項環のうち1種又はそれ以上でありそして
フェニル又は異項環上の置換分は、ヒドロキシ、(低
級)アルコキシ、ハロ、(低級)アルキル、ハロ
(低級)アルキル、メタンスルホニル、(低級)アル
キルチオ、(低級)アルキルアミノ、ジ(低級)アル
キルアミノ、アミノ、(低級)アルカノイルアミノ、
(低級)アルカノイロキシ、カルボキシ、カルボキシ

ネム化合物が提供される。

Zが水素である式Iの化合物(及びそれらの医薬として
使用可能な塩及び生理加水分解されるエステル)は、強力
な抗菌剤である。残余の化合物は、生物活性のあるベネム
類の製造に有用な中間体である。

ベネム環の2-及び6-位について上に開示された置換
分は、更に次のとおり定義される：

(a) ハロは、塩素、臭素、フッ素及びヨードを包含する。

好適なハロ置換分は、塩素及びフッ素である；

(b) (低級)アルキルは、1～6の炭素原子を有する直鎖
及び枝分れ鎖飽和脂肪族炭化水素残基、例えばメチル、
エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、
イソブチル、二級-ブチル、三級-ブチル、n-ペン
チル、イソペンチル、n-ヘキシル等を包含する。好
適な(低級)アルキル置換分は、1～4の炭素そして

最も好適には1~2の炭素を有する；

- (c) (低級)脂肪族は、1~6の炭素原子を有する非環状直鎖及び枝分れ鎖飽和及び不飽和炭化水素残基を包含するものである。不飽和残基は、1個又はそれ以上の二重又は三重結合を有してよいが、好適には1個の二重結合か又は1個の三重結合を有する。(低級)脂肪族の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、二級-ブチル、n-ペンチル、イソブチル、ビニル、1-プロベニル、2-プロベニル、イソプロベニル、2-メチル-2-プロベニル、エチニル及び2-プロビニルである。最も好適な脂肪族残基は、(b)におけるように(低級)アルキルである；
- (d) (低級)シクロ脂肪族は、3~8の環炭素原子、好適には3~6の炭素原子を有する脂環状飽和及び不飽和

炭化水素残基を表わすものである。不飽和環は、1個

又はそれ以上(好適には1)の二重結合を有してよい。この群の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロプロベニル、シクロペンテニル、1,3-シクロヘキサジエニル及びシクロヘキセニルを包含する；

- (e) (低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族は、脂肪族環中3~8(好適には3~6)の炭素原子かつ脂肪族部分中1~6(好適には1~4そして最も好適には1~2)の炭素原子を有するシクロ脂肪族-脂肪族残基を表わす。例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルベンチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロプロベニルメチル、シクロペンテニルエチル、シク

ロプロピルエチニル、シクロプロピルエチニル等を包含する。この型の最も好適な残基は、シクロアルキル部分が3~6の炭素を有しそしてアルキル部分が1~2の炭素を有するシクロアルキル-アルキルである；

- (f) (低級)アルコキシは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ残基を包含し、そのアルキル部分は、(b)におけるように定義される。例は、メトキシ、エトキシ、n-プロボキシ、イソプロボキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、二級-ブトキシ、n-ペンチロキシ等を包含する。好適なのは $C_1 \sim C_4$ アルコキシであり、最も好適なのは $C_1 \sim C_2$ アルコキシである；
- (g) (低級)アルキルチオは、アルキル部分が(b)項で定義されたとおりである $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ残基を包含する。例は、メチルチオ、エチルチオ及びn-ブチルチオを包含する；

- (h) (低級)アルキルアミノは、アルキル部分が(b)項で定義されたとおりである $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ残基を包含する。例は、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ及びn-ブチルアミノである；

- (i) ジ(低級)アルキルアミノは、各アルキルが(b)項で定義されたとおりであるジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノを表わす。例は、ジメチルアミノ及びジエチルアミノである；

- (j) (低級)アルカノイロキシは、式

(低級)アルキル- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-$ (式中アルキルは、(b)項で定義されたとおりである)の残基を包含する；

- (k) (低級)アルカノイルアミノは、式

(低級)アルキル- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ (式中アルキルは、(b)項で定義されたとおりである)の残基を包含する；


- (l) カルブ(低級)アルコキシは、(低級)アルコキシが

(f)項のとおりである $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (低級) アルコキシを表わす;

(n) ハロ (低級) アルキルは、1個又はそれ以上の水素原子がハロゲン原子によつて置換されているアルキル残基を表わす;

(o) スルホ (低級) アルキルは、 $-(\text{CH}_2)_n \text{SO}_3\text{H}$ (ただし n は、1~6である) を表わす;

(p) カルボキシ (低級) アルキルは、 $-(\text{CH}_2)_n \text{COOH}$ (ただし n は、1~6である) を表わす;

(p) フェニル (低級) アルキルは、 $-(\text{CH}_2)_n$  (ただし n は、1~6である) を表わす;

(q) (低級) アルキルアミノ (低級) アルキルは、 $-(\text{CH}_2)_n \text{NH}-(\text{低級}) \text{アルキル}$ (ただし n は、1~6でありそしてアルキルは、(b)項で定義されたとおりである);

(v) アミノ (低級) アルキルは、 $-(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ (ただし n は、1~6である) を表わす;

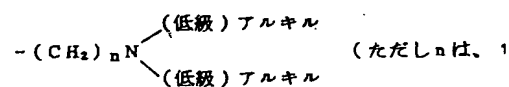
(w) ヒドロキシアミノ (低級) アルキルは、 $-(\text{CH}_2)_n \text{NHOH}$ (ただし n は、1~6である) を表わす;

(x) (低級) アルキルスルフィニルは、 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-$ (低級) アルキル (ただし (低級) アルキルは、上の(b)項で定義されたとおりである) を表わす;

(y) (低級) アルケニルは、1個の二重結合を含有しかつ2~6の炭素原子を有する直鎖又は枝分れ鎖脂肪族炭化水素残基。例えばビニル、アリル、イソプロベニル、2-又は3-メタリル又は3-ブテニルを表わす。

ここで使用される用語「異項環」は、芳香族性のヘテロ一環性及びヘテロ二環性残基並びに適当な部分又は飽和残基を包含し、該異項環残基は、酸素、硫黄及び窒素から選

(r) ジ (低級) アルキルアミノ (低級) アミノは、



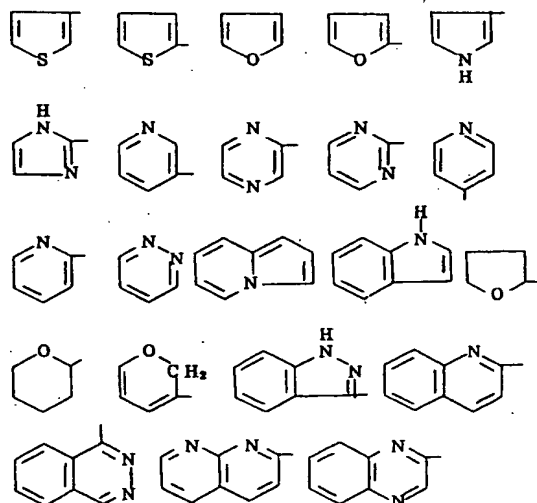
~6でありそして各アルキルは、(b)項で定義されたとおりである) を表わす;

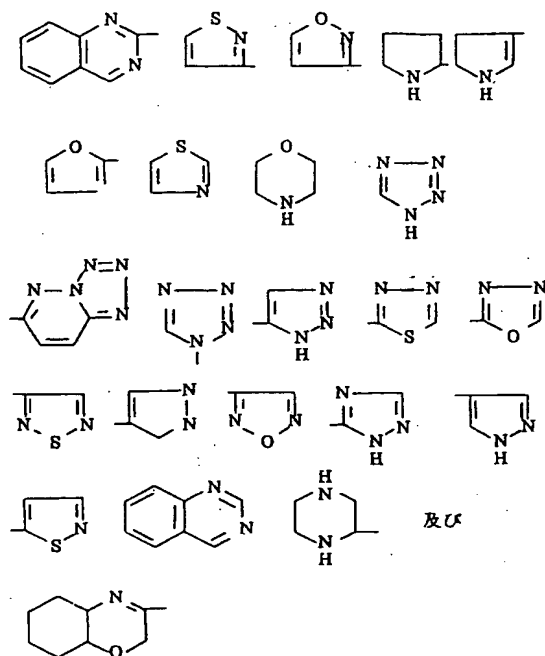
(s) (低級) アルカノイルは、(低級) アルキル $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (ただしアルキルは、(b)項で定義されたとおりである) を表わす;

(t) N-(低級) アルキルカルバモイルは、(低級) アルキル $-\text{HN}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (ただしアルキルは、(b)項のとおりである) を表わす;

(u) N, N-ジ (低級) カルバモイルは、 $(\text{低級}) \text{アルキル} \text{N}(\text{低級}) \text{アルキル} -\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (ただし各アルキルは、(b)項のとおりである) を表わす;

択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有しかつ環炭素原子を経てベネム環炭素原子に結合されているものである。好適な異項環基は、5-又は6-員一環性残基か又は融合4,6又は5,6二環性残基である。適当な異項環残基の例示は次のものである:





同様に、用語異項環-(低級)アルキル、異項環-チオ
-(低級)アルキル、異項環オキシ及び異項環-チオは、

常用の分離及び分割操作によつて実施することができる。

本発明は、異性体混合物の形態及び又個々の分離及び分
割された異性体の形態の式Iの化合物を包含するものであ
る。

上にいう医薬として使用可能な塩は、無毒性のカルボン
酸塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミ
ニウム及びマグネシウムのような無毒性の金属塩、アンモ
ニウム塩及びトリアルキルアミン(トリエチルアミン)、
プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェ
ネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジル
エチレンジアミン、N-アルキルピペリジン及びベニシリ
ン類及びセファロスポリン類の塩を生成させるのに使用さ
れている他のアミンのような無毒性のアミンとの塩を包含
する。塩基性の基が存在する時には、本発明は、医薬とし
て使用可能な酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化

水素酸、硝酸、硫酸のような鉱酸又はトリフロロ酢酸、p

-O-異項環及び-S-異項環[ただしnは、1~6(好
適には1~2)である]を表わす。

式Iの2-置換化合物中不斉炭素が存在するので、この
ような化合物は、ラセミ混合物(R、S形態)の形態でか
又は個々の右旋性及び左旋性(R-及びS-形態)光学異
性体として存在することができる。好適なのは、5-炭素
原子の配置が天然ペニシリン(5R-配置)に相当する化
合物である。2,6-ジ置換ペネムの5-及び6-位におけ
る置換分は、互にシス又はトランス位置の関係にあること
ができる。ペネム6-置換分が不斉炭素原子を有する場合
には、得られる異性体は、ここでは異性体A、B、C及び
Dとして同定される(立体光学については例58参照)。

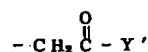
この型の化合物中好適な異性体は、異性体Bである。種々
の光学及び幾何異性体の分離は、当該技術熟練者に周知の

水素酸、硝酸、硫酸のような鉱酸又はトリフロロ酢酸、p
-トルエンスルホン酸、マレイン酸、酢酸、クエン酸、シ
ュウ酸、コハク酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデ
ル酸、アスコルビン酸及びリンゴ酸のような適当な有機カ
ルボン酸又はスルホン酸との塩も包含する。酸性基及び塩
基性基を有する化合物は、内部塩、即ち両性イオンの形態
であることもできる。上述した塩の製造は、ペニシリン類
及びセファロスポリン類のようなβ-ラクタム抗生物質の
塩類を生成させるための常用の操作に従つて実施すること
ができる。

用語「易除去性エステル保護基」は、β-ラクタム及び
ペプチド技術の中で一定の意味を獲得しているものである。
多くのこのような基が知られており、これらは、次の化学
反応の間カルボキシル基を保護するために使用されそして
後に標準的な方法によつて除去して遊離のカルボン酸を得

ることができる。既知のエステル保護基は、2,2,2-トリクロロエチル、4~6の炭素原子の三級アルキル、5~7の炭素原子の三級アルニル、5~7の炭素原子の三級アルキニル、アルコキシメチル、2~7の炭素原子のアルカノイルメチル、N-フタリミドメチル、ベンゾイルメチル、ハロベンゾイルメチル、ベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、β-トリメチルシリルエチル等を包含する。エステル保護基の選択は、基の耐えなければならぬ次の反応条件及びそれを除去するために望まれる条件により定まる。適当な基の選択は、当該技術熟練者の能力の十分範囲内である。化学的中間体として使用する場合には、最も好適なエステルは、p-ニトロベンジルエステルであり、これは接触水素添加によつて容易に除去することができる。このような除去条件下還元性の官能

基を有する化合物の製造の場合には、好適な別法は、フッ化物イオンを用いる処理によつて除去可能であるβ-トリメチルシリルエチルエステルである。易除去性エステル保護基の範囲内には生理開裂性エステル、即ち体内でもとの酸に容易に開裂することがペニシリン及びセファロスポリン技術において知られているようなエステルである。このような生理開裂性エステルの例は、インダニル、フタリジル、メトキシメチル、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、チエニルグリシロキシメチル又は式



(式中Y'は、C₁~C₄アルキル又はフェニルである)のアシロキシメチルを包含する。この型の特に好適なエステルは、メトキシメチル、アセトキシメチル、ビバロイロキシメチル、フタリジル及びインダリルである。

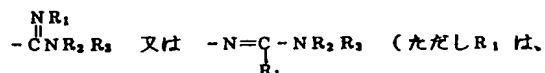
式Iの化合物は、種々の溶媒和状態で存在してよいことが認められ、無水並びに溶媒和(水和物を含む)形態

は、本発明の範囲内にあるものである。

式Iの化合物に関して、好適な化合物は、Yが水素又は(低級)アルキル(任意にはヒドロキシにより(好適にはα-炭素において)置換されている)である場合のものである。上の群の中の更に好適な化合物は、Yがヒドロキシ、エチル又はα-ヒドロキシエチルである場合のものである。式Iの尚一層好適な化合物は、Yが水素又はα-ヒドロキシエチルである場合のものである。最も好適な化合物は、Yがα-ヒドロキシエチルである場合のものである。

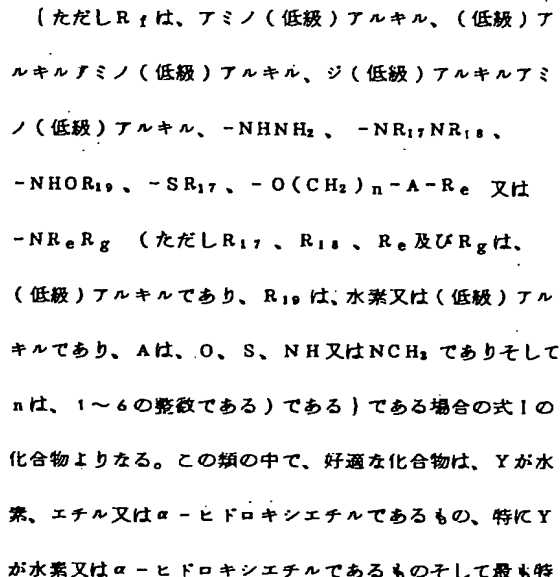
本発明の好適な実施の態様は、置換分Xが置換(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族残基又は環置換フェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環、異項環(低級)アルキル又は異項環チオ(低級)アルキル残基であり、上に示した脂肪族、シクロ脂肪族、シクロ脂肪族-脂肪族、フェニル、フェニル-


アルキル、異項環、異項環-アルキル及び異項環チオ-アルキル残基に対する置換分が




(ただしR₁は、水素、(低級)アルキル又はフェニルでありそしてR₂及びR₃は、各々独立して水素、(低級)アルキル、フェニル又はベンジルである)である場合の式Iの化合物よりなる。この類の中で、好適な化合物は、Yが水素、エチル又はα-ヒドロキシエチルである場合のもの、特にYが水素又はα-ヒドロキシエチルである場合のものそして最も特にはYがα-ヒドロキシエチルである場合のものである。

本発明の他の好適な一実施態様は、Xが置換(低級)脂肪族、(低級)シクロ脂肪族又は(低級)シクロ脂肪族(低級)脂肪族残基又は環置換フェニル、フェニル(低級)アルキル、異項環、異項環(低級)アルキル又は異項環チオ(低級)アルキルであり、上述した脂肪族、シクロ脂肪

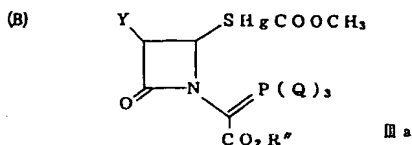


(g) $-(\text{CH}_2)_n \text{NHC}(\text{NH})-\text{R}^C$ {ただし n は、1~6、好適には 1~4 の整数であり、そして R^C は、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル (好適にはメチル又はエチル)、フェニル又は $-(\text{CH}_2)_m$ - (ただし m は、1又は2である)

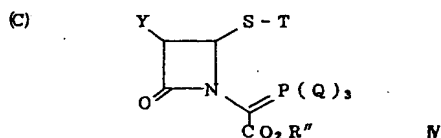
本発明の他の好適な実施の態様は、式：

(a) $-(CH_2)_n-N$  (ただし n は、1~6、好

(e) $-(\text{CH}_2)_n\text{N}=\text{C}\begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{H} \end{matrix}$ (ただし n は、1~6、好



-1001-



(式中Yは、式Iの化合物に関して上に定義されたとおりであり、Qは、フェニル又は(低級)アルキルであり、R''は、易除去性エステル保護基でありそしてTは

$$-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_2-\text{C}_6\text{H}_5 \quad \text{又は} \quad -\text{C}(\text{O})-\text{X} \quad (\text{ただしXは、式Iの化合物に関して上に定義されたとおりである})$$

の中間体を包含する。

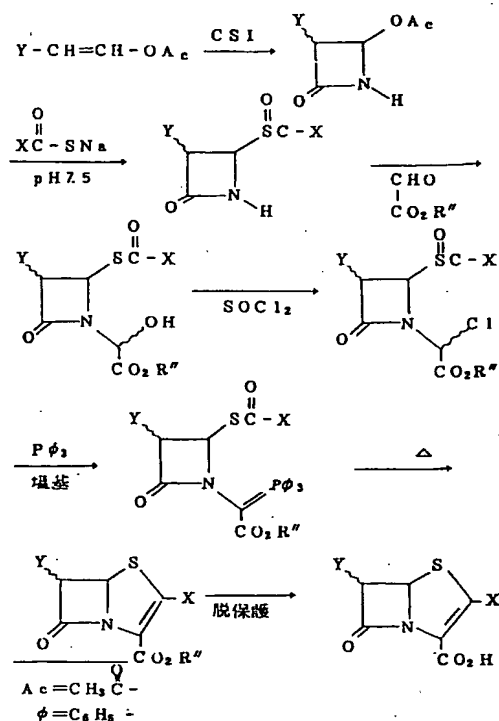
式III、IIIa及びIVの中間体において、Qは、好適にはフェニルであり、R''は、好適にはp-ニトロベンジルでありそしてX及びYは、好適には式Iの化合物に関して好適であるとして挙げられたような置換分である。置換分X及びY中メルカプト、アミノ及びヒドロキシのような反応性官能基は、中間体の生物活性最終生成物への変換の間常用

の保護基によつて保護されていよう。

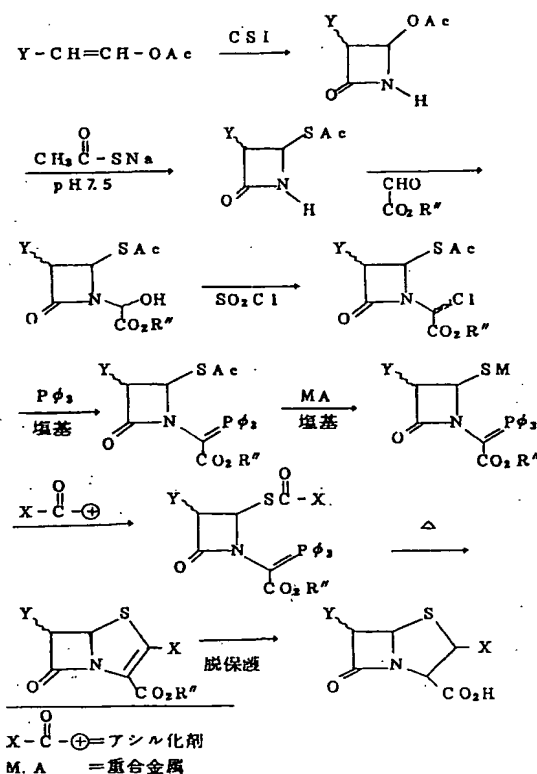
化合物Iは、下に論じる反応経路のうち1種又はそれ以上によつて製造することができる。これら種々の合成経路は、6-置換分、即ちYの取込みの段階によつて3種の主要な方法に分けることができる。かくして、方法Iにおいては、6-置換分は、基本的出発物質中に取込まれる；方法IIは、合成の終末におけるYの取込みを含みそして方法IIIにおいては置換分Yは、合成の中程で取込まれる。これらの主要方法の各々は、次に所望の2-置換分、即ちXを取込む操作が変わる。一般に、最も一般的に有用であるので、合成の中程で置換分Yを取込みそして下に示されるメルカプタイトド中間体III又はIIIaのアシル化によつて置換分Xを取込むことが好適である。

方法Iの工程は、次の図式によつて示される：

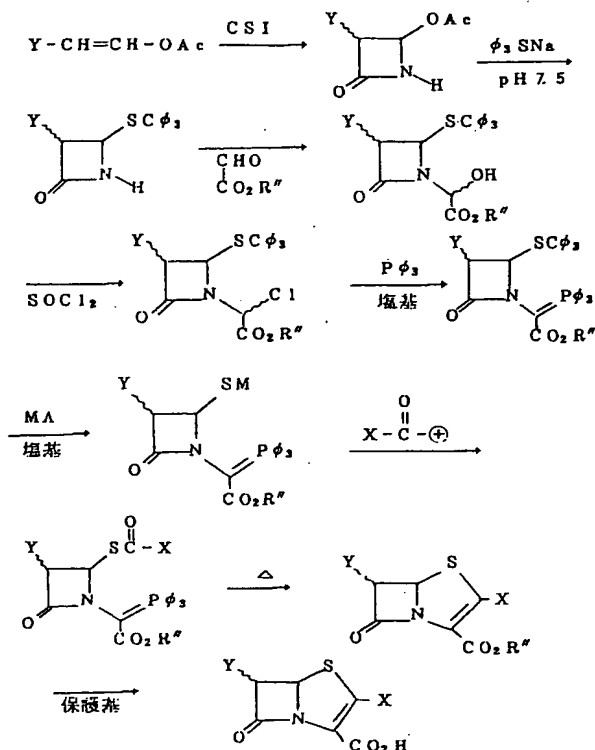
方法I(変法1)：2-置換分の早期取込み



方法I(変法2)：2-置換分の後期取込み



方法1(変法3): 2-置換分の後期取込み



(ただしXは、化合物Iに関して定義されたとおりである)、
或いはその塩と反応させる。アセトキシ基の変位は、この
段階においてアゼチジノン中所望の2-置換分の取込みに
至る。この変位反応は、好適には室温又はそれ以下におい
てかつわずかに塩基性のpH(〜7.5)において実施され
る。Y=Hの時には、方法中この段階において得られるシ
ス及びトランス異性体を分離(例えばクロマトグラフィー)
するのが好適である。上に示される変法2及び3は、夫々、
チオ酢酸又はトリフェニルメチルメルカプタン(又はナト
リウム塩のようなその塩)による求核変位によつて、4-
アセトキシ-2-アゼチジノンを夫々4-アセチルチオ-
2-アゼチジノン及び4-トリチルチオ-2-アゼチジ
ノに変換する。

この4-チオアゼチジノンを、次に不活性有機溶媒(例
えばベンゼン、トルエン、キシレン等)中そして好適には

方法1において所望の6-置換分を有するビニルエステ

ル(Y=H又は化合物Iに関して定義されたとおりの残基)
を、インシアン酸クロロホルニル(CSI)とのシクロ
付加反応、次いで亜硫酸ナトリウムのような有機還元剤に
よる還元によつて任意には1-置換されている4-アセト
キシ-2-アゼチジノンに変換する。このCSI反応は、
ジエチルエーテルのような不活性有機溶媒中0°又はそれ
以下の温度において実施するのが都合がよい。この反応工
程は、水性又は水性-有機反応混合物中0℃又はそれ以下
の温度においてかつわずかに塩基性のpHにおいて行なう
ことができる。

4-アセトキシ-2-アゼチジノンの生成の次に、方法
1は、3種の異なる路線に分けることができる。1経路
(変法1)においてはアゼチジノンは、適当な溶媒(例え
ば、水性又は水性-有機)溶媒中、チオール酸 $X-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-SH$

高温(例えば50℃、最も好適には還流温度まで)におい
てグリオキシル酸エステル $H\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-CO_2R''$ (ただしR''は、
p-ニトロベンジル又はトリメチルシリルのような易除去
性エステル保護基である)、或いは水和物のようなその反
応性オキシ誘導体と反応させる。エステルの水和物が用い
られる時には、得られる水は、共沸によるか又は分子ふる
いを用いて除去することができる。ヒドロキシエステル生
成物は、エビマーの混合物として生成し、これは任意には
クロマトグラフィーによる等して精製するか又は直接次の
工程中使用することができる。

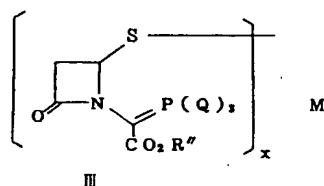
ヒドロキシエステルの対応するクロロエステルへの変換
は、不活性溶媒(例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエ
ーテル、塩化メチレン、ジオキサン等)中塩基、好適には
脂肪族三級アミン(例えばトリエチルアミン)又は異項環
三級アミン(例えばピリジン又はコリジン)の存在又は不

存在下に塩素化試薬(例えば SOCl_2 、 POCl_3 、 PCl_5 等)との反応によつて達成される。この反応は、有利には約 -10°C から室温までに行なわれる。クロロエステル生成物は、エビマーの混合物として得られ、これは任意には次の工程中使用する前に精製することができる。

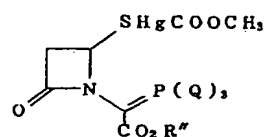
ホスホラン中間体は、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン又は脂肪族、シクロ脂肪族又は芳香族炭化水素(例えばヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等)のような不活性有機溶媒中塩基、好適にはジエチルアミン、ピリジン又は2,6-ルチジンのような有機三級アミンの存在下にクロロエステルの適当なホスフィン(好適にはトリフェニルホスフィン又はトリエチルホスフィン又はトリ-n-ブチルホスフィンのようなトリ(低級)アルキルホスフィン)との反応によつて得ることができる。この

(例えばメタノール、エタノール、n-ブタノール)、或いはそれらの混合物を包含する。

変法2及び3においてはホスホランを式



又は



(式中Qは、好適にはフェニル又は(低級)アルキルであり、xは、1又は2でありそしてMは、xが2である時は $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Pb}(\text{II})$ 又は $\text{Hg}(\text{II})$ であり又はxが1である時は $\text{Ag}(\text{I})$ である)の重金属メルカプタイドに変換す

反応は、有利には室温から溶媒系の還流温度までの温度において実施される。

この段階においてこの方法は、再び2径路に分かれる。

変法1(2-置換分が既に取込まれているにおいては、ホスホラン中間体を、不活性有機溶媒中室温直上から溶媒系の還流温度までの温度において熱環化によつて所望のベネムに変換する。最も好都合には、この環化は、還流条件下に実施される。適当な不活性有機溶媒は、脂肪族、シクロ脂肪族又は芳香族炭化水素(例えばベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサン)、ハロゲン化炭化水素(例えば塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素)、エーテル(ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン)、カルボン酸アミド(例えばジメチルホルムアミド)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルスルホキシド(例えばジメチルスルホキシド)又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルカノール

る。メルカプタイドの生成は、メタノール含有溶媒中かつアニリン、ピリジン、コリジン、2,6-ルチジン、炭酸アルカリ金属等のような有機又は無機塩基の存在下にホスホランの $\text{Hg}(\text{II})$ 、 $\text{Pb}(\text{II})$ 、 $\text{Cu}(\text{II})$ 又は $\text{Ag}(\text{I})$ の塩とか又は酢酸(メトキシカルボニル)水銀(II)との反応によつて行なわれる。好適な塩基は、ピリジンである。この反応は、室温において又は、所望の場合には、中程度の冷却又は加熱下を実施することができる。重金属塩の陰イオン(A)は、選択された溶媒中可溶性の塩を生じる任意の塩、例えば NO_3^- 、 CH_3COO^- 、 BF_4^- 、 F^- 、 ClO_4^- 、 NO_2^- 、 CNO^- 等であつてよい。メルカプタイド中間体は、次に部分 $\text{X}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ (ただしXは、所望のベネム2-置換分である)を導入することができるアシル化剤と反応させる。アシル化剤($\text{X}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\oplus$)は、酸 $\text{X}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ 又は酸ハロゲン化物(好適には酸塩化物)、酸アジ化物、酸無

水物、混合酸無水物、活性エステル、活性チオエステル等のようなその反応性官能誘導体であつてよい。アシル化は、不活性溶媒(例えば塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素又はジオキサン、テトラヒドロフラン又はジエチルエーテルのようなエーテル)、酸化誘導体が使用される時には、トリアルキルアミン(例えばトリエチルアミン)又はピリジン、コリジン又は2,6-ルチジンのような三級有機塩基のような酸受容体の存在下に実施される。遊離の酸が用いられる時には、アシル化は、適当な縮合剤、例えばN、N-ジシクロヘキシルカルボジイミドのようなカルボジイミドの存在下に行なわれる。このメルカプタイドのアシル化は、広い温度範囲で達成することができるが、好適には -20°C ~ $+25^{\circ}\text{C}$ において実施される。アシル化に続いて、得られるホスホランを、前述したようにして環化させて所望のベネムエステルを得る。

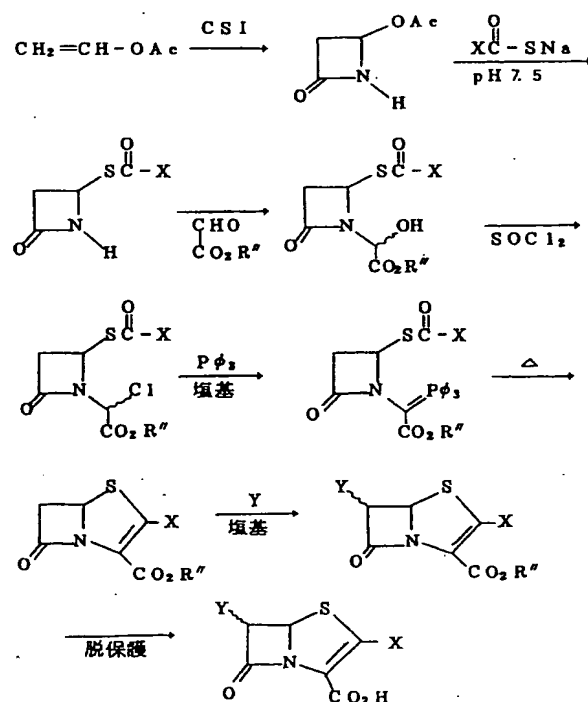
び3)は、それにより常用の変法1の経路によつて得られるよりはるかによい純度の生成物を生じることが見出されている。

いつたんカルボキシル-保護ベネムが生成すれば、この保護基を常用の脱保護操作(例えば加水分解、水素添加又は光分解)によつて除去して脱保護されたベネムを得ることができる。p-ニトロベンジルエステルの除去は、例えば、パラジウム又はロジウム(酸化物、水酸化物又はハロゲン化物のようなその誘導体を含む)のような貴金属触媒(該触媒は、任意には炭又は珪藻土のような常用の担体上に支持されている)の存在下に接触水素添加によつて達成することができる。水、エタノール、メタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又はジオキサンのような非還元性水性又は非水性不活性溶媒が使用さ

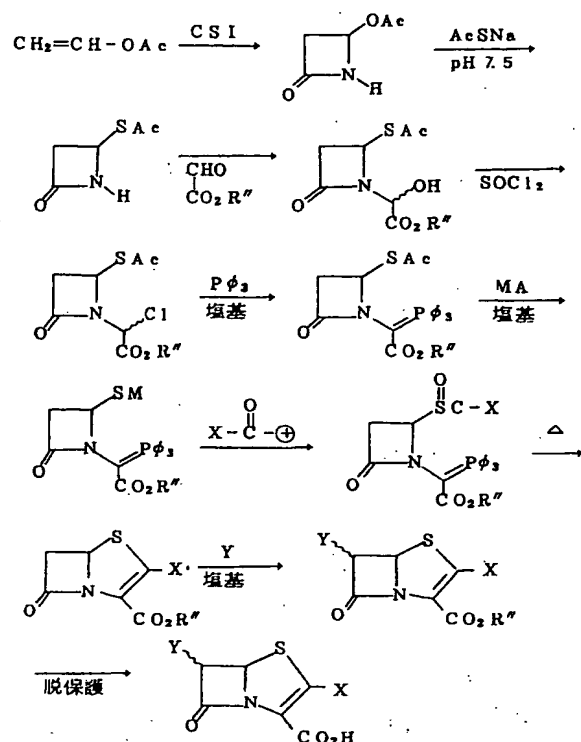
れる。水素添加は、大気圧又は高圧において行なうことができ、好適には室温において、使用される溶媒及び触媒によつて約1~5時間行なうのが都合がよい。アルカリ金属又はアルカリ土類金属水酸化物又はアミンのような塩基の当量が水素添加の間用いられる場合には、生成物をカルボン酸塩の形態で回収することができる。他の有用な保護基、 β -トリエチルシリルエチルエステルの除去は、好都合にはフッ化物イオン源で処理することによつて達成される。他のエステル保護基は、当該技術熟練者に周知の方法によつて同様に除去することができる。

第二の主要方法(方法II)においては、反応順序は下に表示されるとおりである：

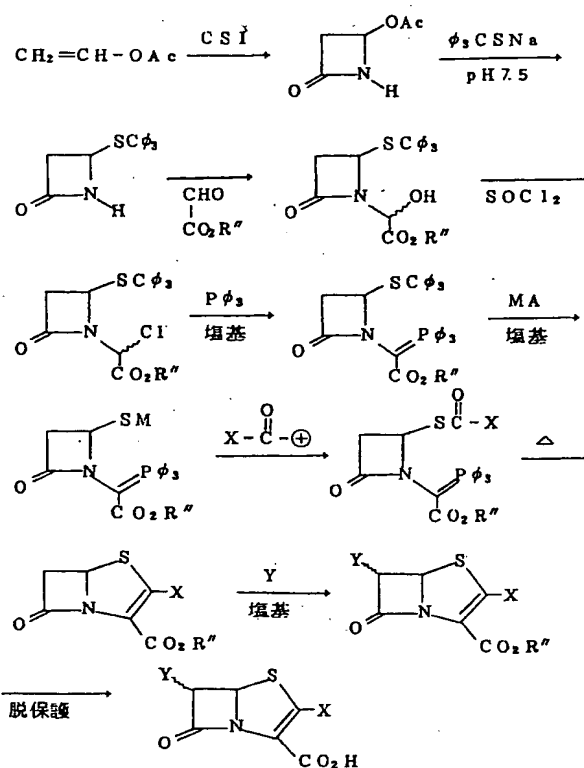
方法II(変法1)：2-置換分の早期取込み



方法Ⅱ(変法2): 2-置換分の後期取込み



方法Ⅱ(変法3): 2-置換分の後期取込み

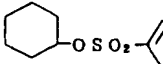



見られるように方法Ⅱは、2-置換ベネムを生じる熱環化
化工程に至るまで方法Ⅰと実質的に同じ(YがHでなけれ
ばならないことを除き)である。然し、6-置換分は、所
望の場合には、この段階において不活性溶媒(例えばテト
ラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等)
中そして強塩基の存在下に2-ベネムの適当な求電子剤と
の反応によつて取込まれる。この操作においては2-ベネ
ムを遊離の酸(前述したとおり脱保護により得られる)の
形態で約2当量の塩基の存在下に反応させることができ、
又は別法としては、適当な2-ベネムエステルを約1当量
の塩基の存在下で使用してよい。陰イオン化学(この反応
は、塩基による陰イオンの生成、求電子剤のベネム陰イ
オンの反応を含む)に不活性任意のエステル、例えばメチル、
エチル、n-プロピル又はt-ブチルのような(低級)アル
キル、フェニル、トリクロロエチル、メトキシメチル、


トリメチルシリル又はt-ブチルジメチルシリル等を用い
てよい。p-ニトロベンジルのような活性化メチレン基を
有するベネムエステルは適当でなく、2-ベネムエステル
がこの型のものである場合には、最初脱保護しそして遊離
の酸として使用するか又は適当なエステルに変換しなけれ
ばならない。使用される特定の塩基は決定的ではなく、水
素化ナトリウム、フェニルリチウム又はブチルリチウムの
ような通常の強塩基が適当である。然し、最も好適には、
リチウムジシリルアミド又はリチウムジクロヘキシルア
ミド(LDCA)、リチウムジエチルアミド、リチウムジ
メチルアミド又はリチウムジ-イソプロピルアミド(LDA)
のようなリチウムジアルキルアミドが使用される。求電子
剤は、陰イオンと反応する際所望のY-置換分を生じるよ
うに選択され、例えば、ハロゲン(例えばBr₂、I₂)、
アルキルハロゲン化物(例えばCH₃I)又は脂肪族、シク

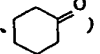
ロ脂肪族、シクロ脂肪族—脂肪族、フェニル（低級）アルキル、異項環、異項環—チオ、異項環—チオ（低級）アルキル、或いは異項環—（低級）アルキルハロゲン化物の上

うな類似のハロゲン化物、トシル化物又はメシル化物（例

えば $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、

 $\text{—SO}_2\text{—C}_6\text{H}_4\text{—SO}_2\text{—}$ 、 $\phi\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$

等）、エポキシ化物（例えば ）、エビ硫化物（例え

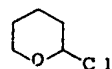
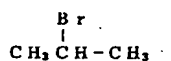
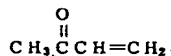
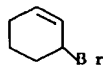
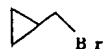
ば ）、アルデヒド（例えば CH_3CHO 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CHO}$ ）、

ケトン（例えば CH_3COCH_3 、）又はエステル（例

えば $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ 又は $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOCH}_3$ ）であつて

よい、他の適当な求電子剤の代表的な例を下に示す：

$\text{CH}_2=\text{CH—CH}_2\text{Br}$

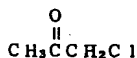


HCHO



$\text{CH}_3\text{SSO}_2\text{CH}_3$

$\phi\text{CH}=\text{CHCHO}$

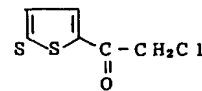


$\phi\text{CH}_2\text{Br}$

$\phi\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$

$\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{Cl}$

$\phi\text{OCH}_2\text{Cl}$



最も好適な求電子剤は、アセトアルデヒドであり、これは

ヒドロキシエチル 6-置換分を生じさせる。この方法によ

る 6-置換分の導入は、好適には Canadian Journal

of Chemistry, 50 (19), 3196~3201

(1972) に記載されている一般操作に従つて冷却下

(例えば $-80^\circ\sim 0^\circ\text{C}$) に実施される。

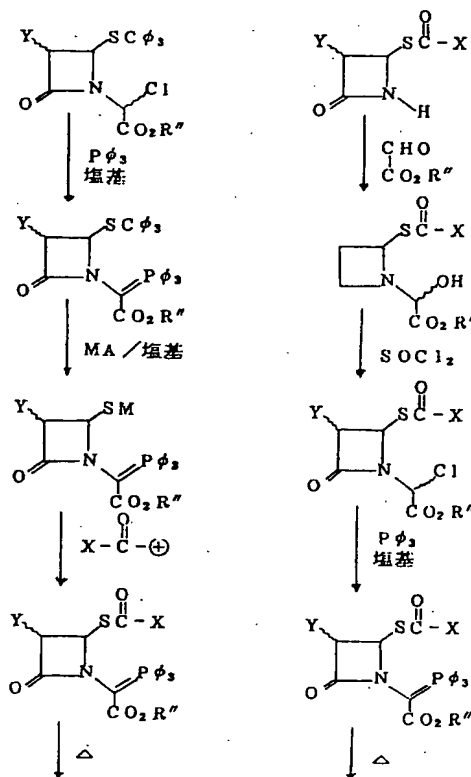
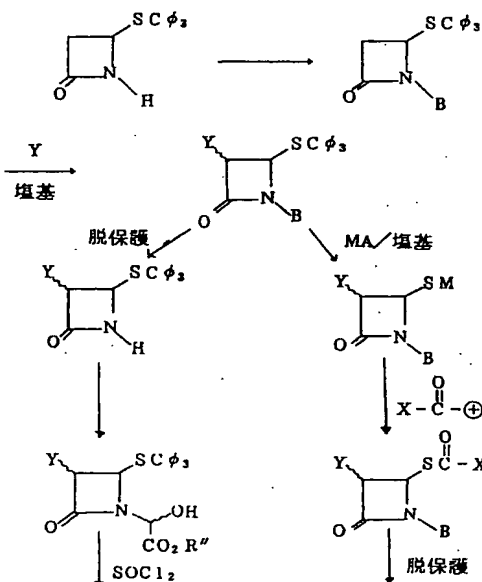
所望の 2,6-ペネムの生成の後には、前述したとおりエス

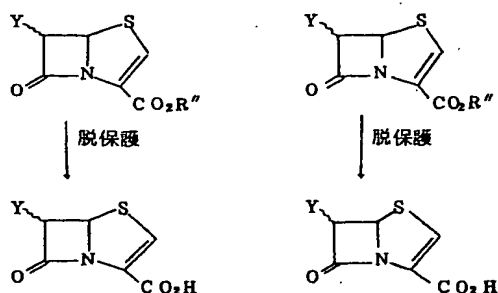
テル保護基を外して脱保護生成物を得ることができる。

第三の主要反応過程（方法Ⅲ）は、次の図式から理解す

ることができる：

方法Ⅲ（変法 1 及び 2）：





B=環酸素に対する保護基

方法Ⅲの4-トリチルチオ-2-アゼチジノン¹は、方法Ⅱ(変法3)中記載したようにして生成する。次にアゼチジノンの環酸素を、トリオルガノシリル(例えばトリメチルシリル又はヒ-ブチルジメチルシリル)、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、テトラヒドロピラニル等のような常用の易除去性保護基によつて保護する。次にアゼチジノンの1-位におけるY-置換分の導入が、強塩基の存在下(方法Ⅲに関して前述したとりの反応条件)適当

シル酸エステルと反応させ、塩素化し、クロロエステルをフォスフィンと反応させてホスホランを得、ホスホランを環化させてベネムエステルを得そしてカルボキシル保護基を除去して2,6-ベネムを得る工程を含む。これらの工程に対する反応条件は、前に開示されたとおりである。

上の方法に従つて2-ベネムは2,6-ベネム化合物を製造する際、反応に関与しない置換分X又はY中の遊離官能基は、アシル化、トリチル化又はシリル化による遊離アミノ基、例えば、エーテル化又はエステル化による遊離ヒドロキシル基、エステル化によるメルカプト基、並びに、例えば、エステル化(シリル化を含む)による遊離カルボキシル又はスルホ基のような、それ自体既知の方式で一時的に保護すべきことができる。反応が起つて後、これらの基は、所望の場合には、それ自体既知の方式で、個々にか又は合わせて、遊離させることができる。

な求電子剤のN-保護アゼチジノンとの反応によつて達成される。この点においてこの方法は、アゼチジノンを脱保護する時期によつて2径路に分かれる。

1径路においてはこのN-保護中間体を、常用の操作(例えば酸水解)によつて脱保護し、次にエステル生成、ヒドロキシエステルの塩素化、クロロホステルのホスホランへの交換、ホスホランの重金属メルカプタイドへの変換、メルカプタイドの $X-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}+\oplus$ によるアルシ化、得られるホスホランの熱環化による2,6-ベネムの生成及びカルボキシル保護基の除去を経て2,6-ベネムに変換する。これらの工程に対する反応条件は、方法Ⅱ(変法5)に関して開示したとおりである。

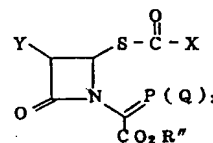
別径路は、N-保護アゼチジノンを重金属メルカプタイドに変換し、メルカプタイドを部分 $X-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}+\oplus$ でアルシ化し、N-保護基を除去し、脱保護アゼチジノンをグリオキ

その外、式Ⅰの化合物において、既知の方法に従つて反応操作の間又は終末に2-及び(又は)2,6-置換分を官能基として改変して本発明の範囲内に含まれる他の置換分を得ることが可能である。かくして、例えば、カルボニル基はアルコール基に還元することができ、不飽和脂肪族基はハロゲン化することができ、アミノ基はアルキル化又はアシル化することができ、ニトロ基はヒドロキシアミノ及びアミノ基に変換することができ、ヒドロキシル基はエーテル化又はエステル化することができる等。

これらベネム遊離酸化合物は、医薬として使用可能なその塩又は易除去性のそのエステル(特に生理開裂性のエステル)に変換することができる。塩は、不活性溶媒中遊離の酸の化学量論量の適当な無毒性の酸又は塩基との反応、次いで凍結乾燥又は沈殿等による所望の塩の回収によつて生成させることができる。エステル(特に生理開裂性のエ

ステル)は、ペニシリン類及びセファロスポリン類の対応するエステルの製造と同様にして製造することができる。得られる異性体の混合物は、既知の方法によつて個々の異性体に分離することができる。ジアステレオ異性体の混合物は、例えば、分別結晶、吸着クロマトグラフィー(カラム又は薄層)又は他の適当な分離法によつて分離することができる。得られるラセミ体は、常法、例えば光学活性塩形成性試薬によりジアステレオ異性体塩の混合物を生成させ、ジアステレオ異性体塩を分離しそして塩を遊離化合物に変換させることにより、或いは光学活性溶媒からの分別結晶により、アンチボートに分割することができる。

従つて、本発明は、式Iの化合物の製法も提供し、それは、不活性有機溶媒中室温直上から溶媒の遠流温度までの温度において式



(式中Qは、フェニル又は(低級)アルキルであり、R'は、易除去性のエステル基でありそしてX及びYは、前に定義されたとおりである)の化合物を環化させ;それ自体既知の方法によつて除去性のエステル基及び、任意には、他の保護基を除去し;Yが水素である場合かつ所望の時には、該生成物を不活性溶媒中強塩基の存在下に対応する求電子剤で処理することによつてYが水素でない場合の任意の他の所望の生成物に変換することよりなる。

本発明は又、中間体生成物として使用される化合物が出発物質として使用され、残りの処理工程がこれらを用いて実施され、或いはこの方法を任意の段階で中止するような実施の態様よりなる。更に、出発物質は、誘導体として使

用することができ又は反応の間に生成させることができる。

本発明によつて提供される遊離酸ベネム化合物及び該酸の医薬として使用可能な塩及び生理開裂性のエステルは、グラム陰性及びグラム陽性菌によりおこされる動物(ヒトを含む)における感染性疾患の処置の際有用な強力な広範囲スペクトル抗菌剤であることが見出されている。これらの化合物は又、動物飼料中栄養補給剤として又ウシの乳房炎の処置剤として価値がある。

本発明に従つて提供される2-ベネム酸(及びその生理開裂性エステル及び医薬として使用可能なエステル)(即ちY=Hである場合の一般式Iの化合物)は、それ自体抗菌活性を有し、又陰イオン生成及び求電子剤との反応を経て2,6-ジ置換ベネムを製造するために有用な中間体(好適にはそれらのカルボキシル保護形態)である。

本発明によつて提供される活性化合物は、活性成分の外

に、医薬として使用可能な担体又は希釈剤よりなる医薬用組成物として処方することができる。これらの化合物は、経口的及び非経口的共に投与することができる。医薬用組成物は、カプセル、錠又は糖衣錠のような固体形態、或は溶液、懸濁液又は乳濁液のような液体形態であつてよい。ヒトにおける細菌感染の処置の際には、本発明の化合物は、1日当たり約5~200mg/kg、好適には1日当たり約5~20mg/kgの量を分割投薬法で経口的又は非経口的に投与することができる。それらは、適当な生理上使用可能な担体又は希釈剤と共に、例えば、125、250又は500mgの活性成分を含有する投薬量単位の形で投与することができる。

本発明は又、動物、特に温血動物における細菌感染と戦う方法を提供し、それは、このような感染と戦うのに十分な量の式Iの酸又は生理開裂性のそのエステル又は医薬と

して使用可能なその塩、或はその医薬用組成物を感染した宿主に投与することによる。

本発明の出発物質及び最終生成物の製造の実施例を以下に示す。すべて温度は摂氏の度の単位である。便宜上、例中いくつかの略号が用いられる。これらの略号のうち比較的明らかでないものの定義は次のとおりである：

C S I イソシアン酸クロロスルホニル

pet. エーテル 石油エーテル

b p 沸点

n m r 核磁気共鳴

h 時間

エーテル ジエチルエーテル（別示しないかぎり）

セライト 珪藻土に対するジョーンズ-マンスビル
・プロダクツ・コーポレーションの商標

p a l 平方インチ当りボンド

T F A トリフロロ酢酸

H M P T（又はH M P A） ヘキサメチルホスホリアミド

E t O A c 酢酸エチル

D M S O ジメチルスルホキシド

A c $\text{CH}_3\text{CO}-$

M s CH_3SO_2-

D M A P 4'-ジメチルアミノピリジン

P y ピリジン

L D A リチウムジイソプロピルアミド

r t 室温

P N B p-ニトロベンジル

m p 融点

L A H 水素化リチウムアルミニウム

n - B u L i n-ブチルリチウム

M I B K メチルイソブチルケトン

E t C_2H_5-

T r $-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$

M e CH_3-

T H F テトラヒドロフラン

P h フェニル

D M F ジメチルホルムアミド

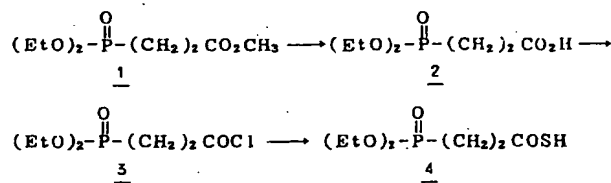
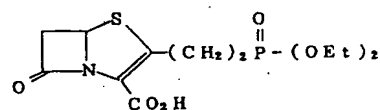
T E A トリエチルアミン

P N B G グリオキシル酸p-ニトロベンジル

T H P テトラヒドロピラニル

例 1

2'-(2'-ジエチルホスホノ-1'-エチル)ベネム-3
-カルボン酸



1 (11.2 g、50ミリモル)及び5N NaOH (10 ml)の混合物を冷却下（氷浴）15分間そして室温において15分間攪拌した。この混合物をエーテルで抽出し、抽出液を棄てた。水溶液を5N HClで酸性にし、 CH_2Cl_2 で抽出して、乾燥及び溶媒の蒸発後、油2、10.0 g (95

8), nmr δ (CDCl₃), 4.1 (4H, m), 1.8 ~ 2.9 (4H, m), 1.2 (6H, t) を得た。

2 (2.26g, 10.76ミリモル) の溶液に冷却 (氷浴) 下塩化オキサリル (2.74g, 21.5ミリモル) を滴加し

た。この混合物を室温に6h保ち、次に蒸発乾固した。ベ

ンゼンを用いて根跡の (COCl)₂ を共沸除去して粗5、

2.4g (定量的収量) を得た。IR ν $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{Cl} \end{array}$ 1800, 1735 cm⁻¹。nmr δ 4.5 (4H, m), 3.0 ~ 3.7

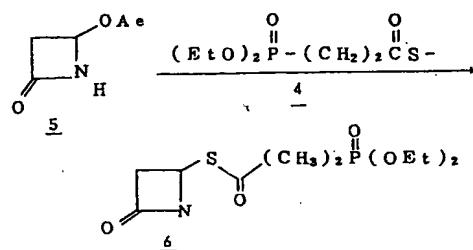
(2H, m), 2.0 ~ 3.0 (2H, m), 1.4 (6H, m)。

標準操作でこのものを H₂S/TEA で処理して油4、1.9

g (80%) を得た (純度80%と評価)。nmr: δ

4.1 (4H, q), 2.7 ~ 3.5 (2H, m), 1.7 ~ 2.5

(2H, m), 1.33 (6H, t)。



4 (1.9g, 8.4ミリモル) に N₂ 気流中 NaHCO₃

の1M溶液 (10ml) を添加し、次いで H₂O (3ml) 中5

5 (0.813g, 6.3ミリモル) を添加した。この混合物

のpHを、更にNaHCO₃を添加することによつて7~8

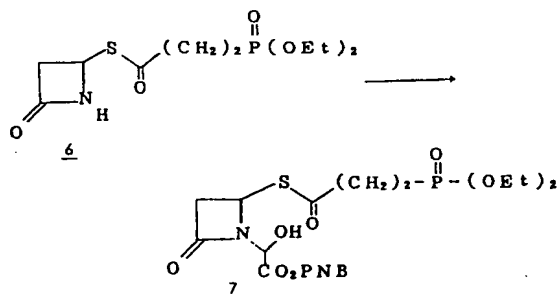
に調節した。4h放置後この混合物をCHCl₃で抽出して、

乾燥及び濃縮後、固体6、1.05g (5を基にして56.4

%)、mp 64~67°、nmr δ 7.7 (NH), 5.3

(1H, q), 4.2 (4H), 3.8 (1H, q), 2.6 ~

3.2 (2H, m), 1.7 ~ 2.4 (2H, m), 1.3 (6H)



6 (2.60mg, 0.88ミリモル) とグリオキサリル p-

ニトロベンジル (1.98mg, 0.88ミリモル) の混合物を

ベンゼン中ディーン・スターク装置の下で16h還流して、

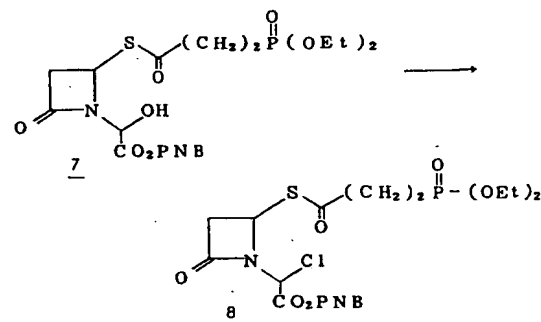
ベンゼンの蒸発後重い油7、4.53mg, nmr δ 8.3 (2H,

d), 7.6 (2H, d), 5.3 ~ 5.7 (4H), 4.9 (OH),

4.2 (4H), 3.55 (1H, q), 3.4 (1H, q),

2.5 ~ 3.2 (2H, m), 1.7 ~ 2.5 (2H, m), 1.3 (6H)

を得た。



粗7 (5.04mg, 0.88ミリモル) をTHF (0.9ml)

中ピリジンの1M溶液に溶解した。これに攪拌及び冷却

(氷浴) 下THF (0.9ml) 中 SOCl₂ の1M溶液を滴

加し、この混合物を冷所で15分そして室温で40分攪拌

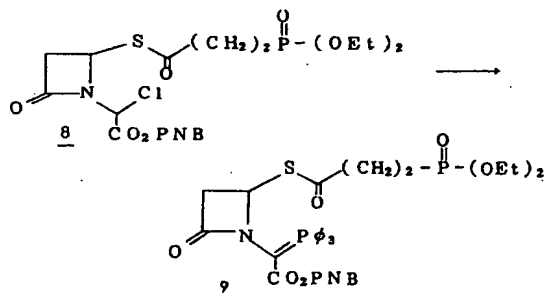
した。それにベンゼン (10ml) を添加し、固体を濾別し

た。濾液を真空濃縮して粗8、4.63mg (定量的収量)、

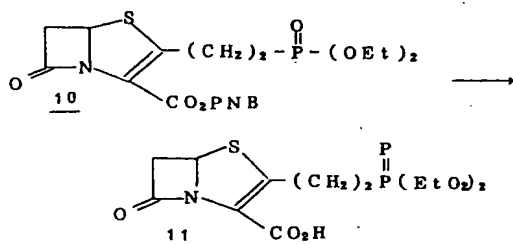
nmr δ 8.3 (2H, d), 7.6 (2H, d), 6.1 (1H,

s), 5.7 (1H, m), 5.3 (2H, d), 4.2 (4H),

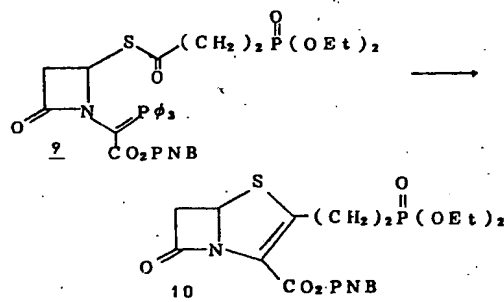
1.8~3.6 (6H, m) 1.3 (6H) を得た。



THF (4 ml) 中粗 8 (463 mg, 0.88 ミリモル) の溶液にトリフェニルホスフィン (236 mg, 0.9 ミリモル) 及び 2,6-ルチジン (96 mg, 0.9 ミリモル) を添加し、混合物を室温において 65 h 放置した。次に濾過し、濾液を濃縮し、残留油を酢酸エチル-2 割 EtOH を溶離液として用いてシリカゲルカラム上クロマトグラフ処理して油 9、203 mg (30.6 割) を得、これは放置すると固化した (mp 126~128℃)。



THF (3 ml) 及びエーテル (1 ml) 中 10 (59 mg, 0.126 ミリモル) の溶液に NaHCO₃ (9 mg, 0.107 ミリモル)、水 (1 ml) 及び 10 割 Pd/セライト (60 mg) を添加し、この混合物を 30 psi において 2 h 水素添加した。生成物を常法で単離して油として 11、36 mg (86 割)、IR (CHCl₃) 1798, 1730, 1710 cm⁻¹、nmr δ 9.0 (CO₂H)、5.6 (1H, m) 4.4 (4H)、3.6 (1H, q)、3.15 (1H, q) 1.7~3.0 (4H, m)、1.3 (6H) を得た。



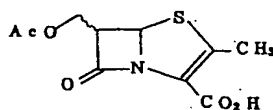
トルエン (30 ml) 中 9 (470 mg, 0.635 ミリモル)

の溶液を 5 h 還流し、次いで濃縮及びシリカゲル-酢酸エチル上クロマトグラフィーによつて 10、167 mg (56 割) を油として得た (IR 1795, 1710 cm⁻¹)。nmr δ 8.3 (2H, d) 7.7 (2H, d) 5.7 (1H, m)、5.38 (2H, d) 4.1 (4H) 1.8~3.8 (6H, 1.35 (6H))。

例 2

6-アセトキシメチル-2-メチルベンゼン-3-カルボン

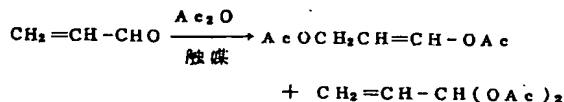
酸



1,3-ジアセトキシプロパン 1 の製造

(L. W. マクティアー-米国特許 2,864,813 CA 53

9063 参照)



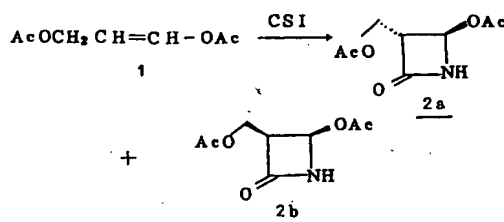
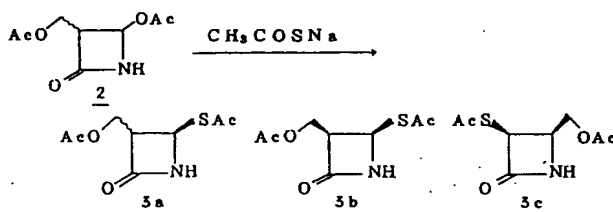
触媒の製造：水 (44 ml) 中ホウ酸 (6.2 g) 及びシユウ酸 (12.6 g) の溶液を蒸発乾固して固体触媒を得た。

操作：アクロレイン (140 g; 2.5 モル) を rt において無水酢酸 (256 g, 2.5 モル) と混合した。この混合

物5 ml部分を1リットルの三角フラスコに移し、数滴の触媒(5 mlの無水酢酸中固体触媒1.0 gを溶解することにより調製)で処理した。はげしい発熱反応がおり、反応混合物を40~60°の温度に保ち(氷浴で冷却することにより管理)、残余のアクロレイン-無水酢酸混合物を10~15 mlづつ、次いで数滴の触媒をフラスコ中に導入した。得られる混合物を蒸留して未反応の出発物質、次いで1,1-ジアセトキシ-プロペンを除去した。次に生成物5.16 g(13.06%)が得られた(bp 54~57°C/1.2 mm)。NMR: δ (ppm, CDCl₃), 7.4 (H, d, J=12), 5.5~5.8 (H, m), 4.5 (2H, d, J=7), 2.16 (3H, s), 2.06 (3H, s)。IR: $\nu_{C=O}$ 1770, 1750, $\nu_{C=O}$ 1680。

せて油17.4 gを得た。これを高真空(0.01~0.05 mm)下熱風浴中で蒸留(温度55°~85°)して1を除去した。未蒸留の淡褐色油を冷却し、エーテルに取り、セライトー炭上ろ過して、蒸発乾固後、2a及び2bの4:1混合物(nmrにより決定)5.28 g(22%)を無色の油として得た。

NMR: 7.25 (H, NH), 6.0 (0.25H, d, J=4.3), 5.8 (0.75H, d, J=15), 4.5 (0.5H, d, J=6.5), 4.4 (1.5H, d, J=4.5), 3.8 (0.25H, m), 3.5 (0.75H, m), 2.13 (3H, s), 2.1 (3H, s)。IR: $\nu_{C=O}$ 1780, 1740。



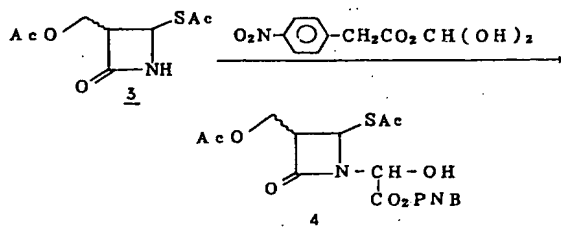
操作:

冷却した(氷塩浴, -15°C)1(18.96 g; 0.12モル)にCSI(16.92 g; 0.12モル)を添加した。淡黄色混合物を5°Cに5 h保ち、これによつて深黄色に変つた。これを酢酸エチル(20 ml)で希釈し、-30°Cに冷却し、水(3.4 ml); 氷(17.0 g) NaHCO₃(0.3 g)及びNa₂SO₄(3.4 g)の混合物に冷却(氷塩浴)下少量づつ添加した。添加後、得られる混合物をはげしく20分間攪拌し、若干の追加のNaHCO₃を添加してpHを7~8に保つた。層を分離し、水層を酢酸エチル(2×50 ml)で抽出した。有機層を合して乾燥(Na₂SO₄:NaHCO₃:1:1)した。ろ過し、蒸発さ

操作:

窒素気流中1M NaHCO₃(31.0 ml)の溶液にチオ酢酸(22.2 ml, 23.63 g)を添加することによつてチオ酢酸ナトリウムを製造した。これを、水(20 ml)中2(5.2 g; 25.9ミリモル)の溶液に冷却(氷浴)下に添加し、室温において4 h攪拌した。若干のアセトン(20 ml)を添加して反応混合物を均質にした。この混合物を真空濃縮してアセトンを除き、次に塩化メチレンで抽出した。抽出液を乾燥し、蒸発させて3a及び3bの異性体の混合物5.6 g(83.14%)を得た。この粗製油のNMRスペクトルは、この混合物中1種のトランス及び2種のシス化合物が存在することを示した。試料(550 mg)をシリカゲル(30 g, 10% H₂O)上クロマトグラフ処理し、ベンゼン-エーテル-メタノールで溶離して7:1の比の3aと3bの混合物200 mg、次いで未知のシス化合物

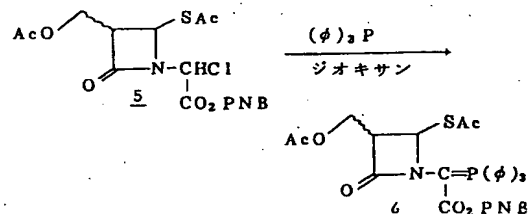
(δ 5.55, d, $J=4.3$) 150 mgを得、これに構造 3c を仮に当てた。NMR: δ 6.78 (H, NH), 5.52 (0.17H, d, $J=4.3$), 5.18 (0.8H, d, $J=1.5$), 4.37 (2H, d, $J=4.5$), 3.45 (H, m), 2.35 (3H, s), 2.05 (3H, s)。IR: $\nu_{C=O}$ 1765, 1740, 1600 cm^{-1} 。



操作:

ベンゼン (200 ml) 中粗 3 (2.17 g; 10 ミリモル) とグリオキシル酸 p-ニトロベンジル (2.5 g; 11 ミリモル) の混合物をデーン・スターク水収集器の下に 20

ベンゼン溶液を合して蒸発させ、粗 5、1.90 g (55%) を得た。NMR: δ 7.5~8.5 (4H), 6.12 及び 6.2 (1H), 5.66 (1H, m), 5.4 (2H, d, $J=6$), 4.3~4.7 (2H, m), 3.63 (H, m), 2.4 (3H, d), 2.1 (3H, s)。IR: $\nu_{C=O}$ 1765, 1740, 1730, 1700。

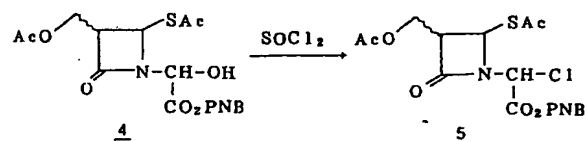


操作:

ジオキサン (20 ml) 中粗 5 (1.90 g; 4.27 ミリモル)、トリフェニルホスフィン (1.572 g; 6 ミリモル) 及び 2,6-ルチジンを 55°C において 18 h 加熱した。冷却し、ろ過し、蒸発させて粗製の暗色の油 3.6 g を得た。

h 還流し、次いで真空濃縮して油として粗 4、3.4 g を得た。これをそのまま更に精製することなく使用した。

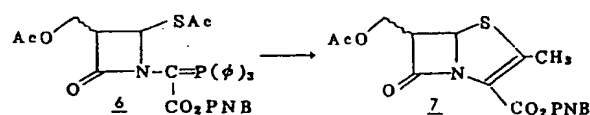
NMR: δ 7.5~8.5 (4H), 5.2~5.8 (4H), 3.4~5.1 (4H), 2~2.4 (6H)。IR: $\nu_{C=O}$ 1665, 1740, 1740, 1730, 1700。



操作:

ベンゼン (20 ml) 中粗 5 (3.3 g; 7.75 ミリモル) とピリジン (0.67 g; 8.5 ミリモル) の混合物に冷却 (氷浴) 下ベンゼン (10 ml) 中塩化チオニル (1.01 g; 8.5 ミリモル) を滴加し、混合物を上記温度において 15 分そして rt において 15 分攪拌した。ベンゼン溶液を傾しやし、残留半固体をベンゼン 15 ml づつで 3 回洗浄した。

これをシリカゲル上クロマトグラフ処理して 6、1.2 g (42%) を得た。

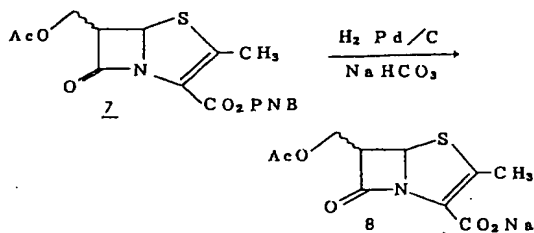


操作:

トルエン (15 ml) 中粗 6 (1.20 g; 1.79 ミリモル) の溶液を 5 h 還流した。冷却し、蒸発させて油を得、これを SiO₂ (30 g) 上クロマトグラフ処理し、ベンゼンで溶離して 7、0.4 g (57%) を得た。分析 C₁₇H₁₆N₂O₇S として計算値: C 52.04; H 4.11; N 7.14。実験値: C 51.77; H 4.08; N 7.30。

シス及びトランス異性体の分離は、シリカゲル (60 g) 上注意してクロマトグラフ処理し、ベンゼンで溶離することによって達成された。シス異性体: δ (ppm, CDCl₃): 7.5~8.5 (4H, 芳香族), 5.67 (1H, d, $J=5$,

H-5)、5.28(2H、AB四重線、ベンジル)、4.33(2H、d、AcOCH₂)、4.20(1H、dt、H-6)、2.31(3H、s、CH₃)、2.0(3H、s、CH₃CO)。ν_{C=O} 1770、1740、1730 cm⁻¹。トランス異性体: δ(ppm、CDCl₃): 7.5~8.5(4H、芳香族)、5.53(1H、d、J=2、H-5)、5.30(2H、AB四重線、ベンジル)、4.32(2H、d、AcOCH₂)、4.27(1H、dt、J=5、J-2、H-6)、2.31(3H、s、CH₃)、2.0(3H、s、CH₃CO)。ν_{C=O} 1770、1740、1730 cm⁻¹。

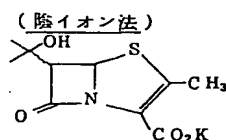


冷水(2ml)中粗8(100mg)を冷1N HClで酸性にし、CHCl₃で抽出した。抽出液を乾燥(Na₂SO₄)し、蒸発させて炭黄色の固体30mgを得た。mp 111~113°(分解)。IR: ν_{C=O} 1780、1750、1680(ニート)。IR(KBr): ν_{C=O} 1775(強)、1745、1670。

上の操作に従つてシス6-アセトキシメチル-2-メチルベネム-3-カルボン酸パラニトロベンジルを処理するとシスナトリウム塩及び遊離酸が得られる。

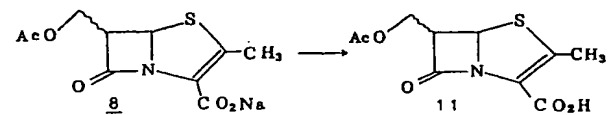
例 3

6-(2'-ヒドロキシイソプロピル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸カリウム

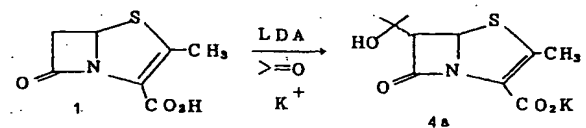


操作:

酢酸エチル(15ml)及び水(7ml)中トランス7(119mg; 0.3ミリモル)の溶液にNaHCO₃(25.2mg、0.3ミリモル)及びPd/C(110mg)を添加し、これを30psiにおいて4.5h水素添加した。この混合物を濾過し、層を分離した。水層をエーテルで洗浄し、次に凍結乾燥して固体8、40mg(48%)を得た。ν_{C=O} 1765、1740、1600 cm⁻¹。δ(ppm、D₂O): 5.52(1H、H-5)、4.85(2H、AcOCH₂)、4.0(1H、H-6)、2.65(3H、CH₃)、2.40(2H、CH₃CO)。



操作:

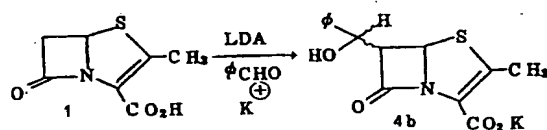
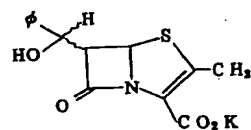


無水THF(4cc、LAH上新たに蒸留)中酸1(116mg、0.627ミリモル)の溶液をLDA(ジイソプロピルアミン、70.7mg、98マイクロリットル、0.699ミリモル、並びにn-BuLi 1.6M、0.440cc、0.704ミリモルから、-78℃において30分攪拌)のTHF(2cc)溶液に-78℃において滴加した。次に-78℃において10分間攪拌し、アセトン(5cc)ですみやかに処理した。この混合物をアセトンと10分間反応させた。1% HClで酸性(pH=2)にし、酢酸エチル(40cc)で希釈し、ブライン(3×20cc)で洗浄した。それをNa₂SO₄上乾燥した。溶媒を蒸発させると粗残留物(3a)が得られ、これをCH₂Cl₂に取った(粗収量

例 4

6-ヒドロキシベンジル-2-メチルペネム-3-カルボ

ン酸カリウム(陰イオン法)



無水THF(6cc, LAH上蒸留)中酸1(100mg, 0.540ミリモル)の溶液を、ジイソプロピルアミン(84マイクロリットル、60.6mg, 0.599ミリモル)及び1.6M *n*-BuLi(0.380cc, 0.608ミリモル)からつくつたLDAの冷(-78℃)THF(2cc)溶液に滴加した。この混合物を5分間攪拌し、次いでジイソ

90mg)。この粗製の酸を冷MIBK(2cc)に溶解し、2-エチルヘキサン酸カリウムで1滴づつ処理した。シス及びトランスの混合物としてカリウム塩(36.4mg, 26%)2パッチが得られ、トランス異性体が優勢であつた。 δ (ppm, DMSO-d₆) 5.60(1H, d, J_{5-6} シス=4, H-5), 5.55(1H, d, J_{5-6} トランス=2, H-5), 3.93(1H, d, J_{6-5} シス=4, H-6), 3.62(1H, d, J_{6-5} トランス=2, H-6), 3.50(bs, OH), 2.34(3H, s, CH₃), 1.47, 1.40(6H, 2s, 2CH₃), 1.35, 1.32(6H, 2s, 2CH₃) $\nu_{C=O}$ (ヌジヨール・ムル) 1765, 1582, ν_{OH} 3600~3100 UV(EtOH) λ_{max} 257(ϵ =3920), 300(ϵ =4020)。

ロピルアミン(84マイクロリットル、60.6mg, 0.599ミリモル)及び1.6M *n*-BuLi(0.380cc, 0.608ミリモル)を順次添加した。次に-78℃において7分間攪拌し、ベンズアルデヒド(300マイクロリットル)ですばやく処理した。この混合物を-78℃において20分間反応させた。1% HClで酸性(pH \approx 2)にし、酢酸エチル(40cc)で希釈し、1:1 H₂O-ブライン(3 \times 20cc)及びブライン(1 \times 20cc)で洗浄した。それをNa₂SO₄上乾燥した。溶媒を蒸発させると残留物が得られ、これをMIBK(2cc)に溶解した。2-エチルヘキサン酸カリウムで1滴づつ処理した。20%の収量でジアステレオ異性体の混合物として4b(35mg)が得られた。

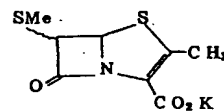
δ :(ppm, DMSO-d₆) 7.95(5H, s, H-芳香族) 5.57(d, J_{5-6} トランス=1.5, H-5), 5.45(d, J_{5-6} トランス=1.5, H-5), 5.35(d,

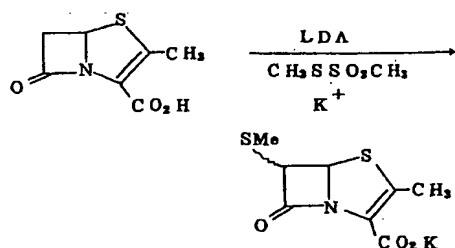
J_{5-6} シス=4, H-5), 5.0(m, C-Hヒドロキシベンジル), 4.25(dd, J_{6-5} シス=4, J_{6-C-H} ヒドロキシベンジル=10, H-6), 3.90(m, H-6), 3.65(bs, OH), 2.35(3H, 2s, CH₃) $\nu_{C=O}$ (ヌジヨール・ムル) 1760, 1590, ν_{OH} 3600~3100, UV(H₂O) λ_{max} 252(ϵ =5100), 296(ϵ =3300)。

例 5

6-チオメチル-2-メチルペネム-3-カルボン酸カリ

ウム(陰イオン法)





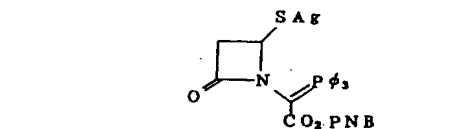
無水THF(5cc, LAH上蒸留)中酸1(100mg, 0.540ミリモル)の溶液を、ジイソプロピルアミン(84マイクロリットル, 60.6mg, 0.599ミリモル)及び1.6M n-ブチルリチウム(0.380cc, 0.608ミリモル)からつくつたLDAの冷(-78°)THF(2cc)溶液に滴加した。この混合物を7~8分間撹拌し、次いでジイソプロピルアミン(84マイクロリットル, 60.6mg, 0.599ミリモル)及び1.6M n-ブチルリチウム(0.380cc, 0.608ミリモル)を順次添加した。次に-78°において7分間撹拌し、チオメチルスルホン酸メチル(300

マイクロリットル、過剰)ですばやく処理した。この混合物を-78°において5分間反応させた。それを1% HClで酸性(pH≈2)にし、酢酸エチル(40cc)で希釈し、1:1 H2O-ブライン(3×20cc)及びブライン(20cc)で洗浄した。有機溶液をNa2SO4上乾燥した。溶媒を蒸発させると残留物を得、これを冷MIBK(2cc)に溶解した。冷溶液を2-エチルヘキサン酸カリウムで1滴づつ処理した。シス及びトランス異性体の8:3混合物として28%の収量で4c(40mg)が得られた(分解115~120°)。δ(ppm, DMSO-d6) 5.85(1H, d, J_{5-6シス}=4, H-5), 5.57(1H, d, J_{5-6トランス}=1.5, H-5), 4.87(1H, d, J_{6-7シス}=4, H-6), 4.72(1H, d, J_{6-7トランス}=1.5, H-6), 3.42(b s, OH), 2.37(s, SCH3), 2.33(s, CH3), 2.25(s, SCH3)。

$\nu_{C=O}$ (ヌジヨール・ムル) 1770, 1600, ν_{NH} (H2O) 2522(s=4200), 297(s=3700)

例 6

1-(p-ニトロベンゾキシカルボニルメチルトリフェニルホスホラニル)-4-(銀メルカプチル)-2-アゼチジノン

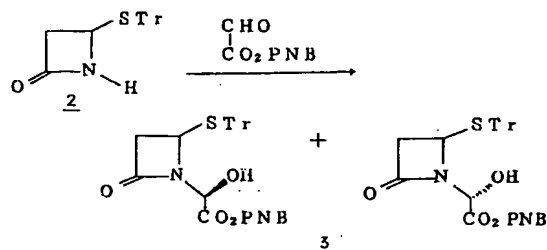


トリフェニルメチルメルカプタン(13.8g, 0.05ミリモル)のメタノール(90cc)懸濁液を0.5時間室素流で脱ガスした。この混合物を0℃に冷却し、水酸化ナトリウム(2.4g, 0.05モル, 50%油分散液)を少量づつ添加した。得られた溶液を5分間撹拌し、水(55cc)中

4-アセトキシアゼチジノン(7.7g, 0.059モル)をすばやく添加した。直ちに4-トリフェニルメチルメルカプトアゼチジノン(2)の沈殿が生じた。この混合物を室温において4h撹拌した。固体を濾別し、水洗し、塩化メチレンに溶解した。塩化メチレン溶液を希HCl、水、水性重炭酸ナトリウム水及びブラインで洗浄し、MgSO4上乾燥した(89.8%, mp: 146.5~147.5℃)分析 C₂₂H₁₉NOSとして計算: C, 76.49; H, 5.54; N, 4.05; S, 9.28 実験値: C, 75.4; H, 5.60; N, 4.00; S, 9.36。

δ(ppm, CDCl₃) 7.60~7.10(15H, m, H-トリチル), 4.62(1H, br, NH), 4.40(1H, dd, J_{4-5トランス}=3.0, J_{4-5シス}=5, H-4), 3.24(1H, ddd, J_{シス}=1.5, J_{5-6シス}=5, J_{5-NH}=1.8, H-3), 2.81(1H, ddd, J_シ

$J_{\text{H}} = 1.5$, J_{3-4} トランス $= 3.0$, $J_{3-\text{NH}} = 1.8$,
 $H-3$), 2.81 (1H, ddd, $J_{\text{ジエム}} = 1.5$,
 J_{3-4} トランス $= 3.0$, $J_{3-\text{NH}} = 1.2$, $H-3$)
 $\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl_3) 1760 , ν_{NH} 3340 .



水和グリオキシル酸 p-ニトロベンジル (4.54g, 0.02mol) 及びアゼチジノン 2 (6.90, 0.02mol) をベンゼン中 3A 分子ふるいを充填したデーン・スターク凝縮器を通して 24h 還流させた。更にグリオキシレート (2×4.54mg, 2ミリモル) を添加し、各添加の後還流期 (18h) をおいた。この混合物をエーテルで希釈

ν_{NO_2} 1525 , ν_{OH} 3475 .

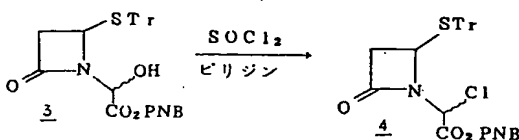
異性体 B :

$R_f = 0.75$, $mp = 152 \sim 153^\circ$

δ (ppm, CDCl_3), 8.13 (2H, d, $J = 9$, Hm 芳香族), 7.47 (2H, d, $J = 9$, Ho 芳香族), $7.40 \sim 7.00$ (15H, m, トリチル), 5.30 (3H, s, $\text{CH}_2\text{-PNB}$, H-C-O), 4.45 (1H, t, $J = 3.5$, H-4), $2.90 \sim 2.70$ (2H, ABX の AB 部分, H-4), 1.55 (bs, OH).

$\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl_3) 1767 , 1755 (ショルダー),

ν_{NO_2} 1525 , ν_{OH} 3500 .



アゼチジノン 3 (1.2g, 2.17ミリモル) の冷 (-15°)

し、5%水性 HCl、水、水性 5% NaHCO_3 水及びブラインで洗浄した。MgSO₄ 上乾燥した (1.2g, 定量的)。

このエビマー混合物の小面分をシリカゲルプレート

(CH_2Cl_2 -エーテル 6:4) 上分離した。

異性体 A :

$R_f = 0.87$, $mp = 170.5 \sim 171.5^\circ$

δ (ppm, CDCl_3) 8.07 (2H, d, $J = 9$, Hm 芳香族), 7.45 (d の部分, Ho 芳香族), $7.40 \sim 7.00$ (15H, m, トリチル), 5.25 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-PNB}$), 4.75 (1H, s, H-C-O), 4.37 (1H, dd, J_{3-4} トランス $= 3$, J_{3-4} シス $= 4$, H-3), 2.83 (1H, dd, $J_{\text{ジエム}} = 1.6$, J_{4-3} シス $= 4$, H-4), 2.10 (1H, dd, $J_{\text{ジエム}} = 1.6$, J_{4-3} トランス $= 3$, H-4), 1.42 (bs, OH).

$\nu_{\text{C=O}}$ (CHCl_3) 1770 , 1760 (ショルダー),

THF (150cc, 分子ふるい上乾燥) 溶液をピリジン

(1.9g, 2.41ミリモル, 1.94cc) そして窒素気流中

塩化チオニル (2.86g, 2.4ミリモル, 1.88cc) で 1

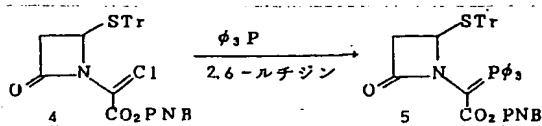
滴づつ処理した。この混合物を -15° において 45 分間

撹拌した。沈殿を濾別し、ベンゼンで洗浄した。溶媒を蒸

発させると残留物が得られ、これをベンゼンに取り、活性炭で処理した (1.7g, 94%, クロロホルムから晶出)。

δ (ppm, CDCl_3) 8.17 (2H, d, $J = 8$, Hm 芳香族), $7.67 \sim 7.00$ (17H, m, Ho 芳香族, Tr-H), 5.80 (s, H-C-Cl), 5.37 , 5.33 (2s, H-C-Cl , $\text{CH}_2\text{-PNB}$), 4.81 (1H, m, H-4), $3.27 \sim 2.40$ (2H, m, H-3)

$\nu_{\text{C=O}}$ (KBr フィルム) 1785 , 1770 ν_{NO_2} 1525 .



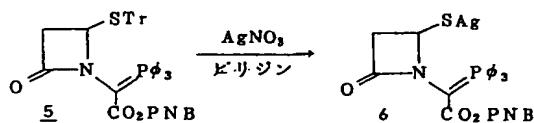
クロロアゼチジノン 4 (1.6 g、2.02ミリモル) の THF (100 cc、LAH上蒸留) 溶液をトリフェニルホスフィン (7.86 g、30.0ミリモル) 及び2,6-ルチジン (2.36 g、2.56 cc、2.20ミリモル) で処理した。この混合物を72 h 還流した。沈殿を濾別し、エーテルで洗浄した。有機溶液を2 % 水性 HCl 及び5 % 水性重炭酸塩で洗浄し、MgSO₄ 上乾燥した。溶媒を蒸発させると残留物が得られ、これをシリカゲルパッド (2.00 g) を通して精製した。所望のホスホランは、30、40 及び50 % エーテル-ベンゼンで分離された (1.4 g、70.4 %、mp: 201~202°)。

分析 C₁₉H₁₆N₂O₅SP として計算値: C, 73.57;

H, 5.04; N, 3.50; S, 4.01。実験値: C,

73.58; H, 4.91; N, 3.44; S, 3.87。

$\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1740、 ν ホスホラン (1620、1610)、 ν_{NO_2} 1525。



4-トリチルメルカプトアゼチジノン 5 (1.6 g、2ミリモル) を CH₂Cl₂ (20 cc) に溶解し、溶媒を55~60°においてフラッシュダウンした。55~60°においてホスホラン 5 を予熱 (55~60°) メタノール (32 cc) に溶解した。6 のメタノール性溶液が得られた直後に、メタノール性 0.15 M 硝酸銀溶液 (16 cc、1.2 当量) 及びピリジン (174 mg、1.78 マイクロリットル、2.2ミリモル、1.1 当量) の予熱 (55~60°) した混合

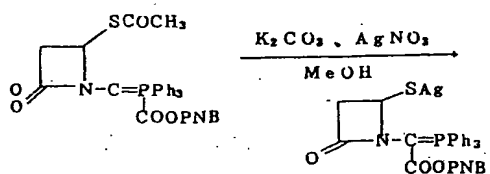
物で処理した。次に直ちに過剰を外した。この混合物を室温において2 h そして0°において1 h 攪拌した。銀メルカプタイト 6 を濾別し、冷 (0°) メタノールで2回そしてエーテルで3回洗浄した (1.12 g、84.5 %、mp: 130~135 分解)。

$\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1795、1725 (ショルダー)、

ν ホスホラン (1620、1605)、 ν_{NO_2} 1530。

例 7

1-(p-ニトロベンジロキシカルボニルメチルトリフェニルホスホラン) - 4 - (銀メルカプチル) - 2 - アゼチジノン



クロロホルム (3 ml) 中ホスホラン 7 (1.796 g、3.0ミリモル) の溶液をメタノール (90 ml) で希釈し、窒素気流中0°に溶解し、硝酸銀 (0.51 g、3.0ミリモル) 及び炭酸カリウム (0.33 g、2.4ミリモル) で順次処理した。反応混合物 (遮光) を0°において15分間攪拌し、次に冷却浴を外し、攪拌を3 h 継続した。この反応混合物を-10°に冷却し、1 h 攪拌し、濾過した; この銀メルカプタイトを冷メタノール及びエーテルで順次洗浄した; 1.91 g、mp: 138~145°C 分解、96 %。

IR (ヌジオール) cm⁻¹: 1748、1620 及び1605。

分析試料を調製 TLC (酢酸エチル) によつて得た; mp:

140~5°C 分解、C₃₀H₂₄N₂O₅SPA_g として計算値:

C, 54.31; H, 3.65; N, 4.22; S, 4.83。実

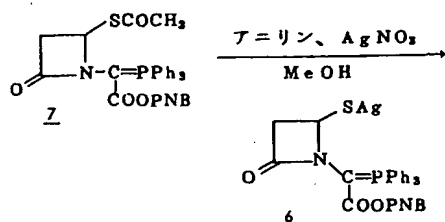
験値: C, 54.11; H, 3.48; N, 3.92; S,

4.62。

例 8

1-(p-ニトロベンジロキシカルボニルメチルトリフェニルホスホラニル)-4-(銀メルカプチジル)-2-アゼチジノン

A. 塩基としてアニリンの使用



クロロホルム (4 ml) 中ホスホラン 7 (1.8 g、3.0 ミリモル) の溶液をメタノール (90 ml) で希釈し、 -15° に冷却し (窒素気流中)、硝酸銀 (0.56 g、3.3 ミリモル) 及びアニリン (1.5 ml、16.5 ミリモル) で順次処理した。反応混合物 (遮光) を -15° において 0.5 h 撹拌

メタノール及びジクロロメタン (1:2、450 ml) 中上の S-アセチルホスホラン (17.96 g、30 ミリモル) の溶液を窒素でバージし (5~10 分)、 5° に冷却し、硝酸銀 (5.35 g、31.5 ミリモル) 及びジメチルアミノピリジン (3.85 g、31.5 ミリモル) で順次処理した。

氷浴を外し、溶液を 2 h はげしく撹拌し、次に室温において 1 h 撹拌した。冷却した反応溶液を炭で処理し、濾過し、蒸発させた。残留物を最小量のジクロロメタンに再溶解し、撹拌下、冷メタノール (300 ml) に滴加した。沈殿した銀塩を濾過により集め、エーテルで洗浄し、乾燥した；

1.81 g (91%) ; $\text{IR} (\text{CHCl}_3) \quad \nu_{\text{max}} : 1745$ (β -ラクタムの $\text{C}=\text{O}$) 及び 1607 cm^{-1} (エステル $\text{C}=\text{O}$)。

銀-1-(パラニトロベンジル 2'-トリフェニルホスホラニリデン-2'-アセテート)-2-

し、次に冷却浴を外し、撹拌を 24 h 継続した。この混合物を -10° に冷却し、1 h 撹拌後濾過した；銀メルカプタイドを冷メタノール及びエーテルで順次洗浄した；

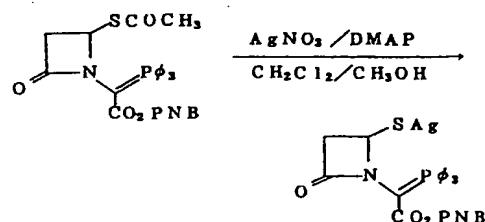
1.55 g、mp $114 \sim 5^{\circ}$ 分解 7.9%。

IR (ヌジヨール) cm^{-1} ; 例 7 の化合物と同一。

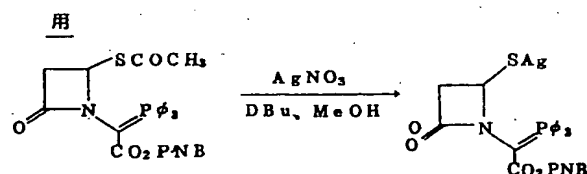
銀-1-(パラニトロベンジル 2'-トリフェニルホスホラニリデン-2'-アセテート)-2-アゼチジノン-4-テオレート

B. 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) を塩基として

使用



C. 塩基としてジアザビスクロウンデカン (DBu) の使用



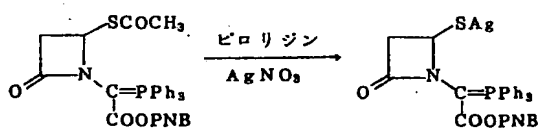
上の S-アセチルホスホラン (36.0 g、0.060 mol) を塩化メチレン 120 ml に溶解した。溶媒を蒸発させて油を得た。得られた油状残留物を温 (35°) メタノール (240 ml) に溶解し、硝酸銀 (10.68 g、0.0628 mol) のメタノール性 (420 ml) 溶液ですばやく処理した。得られた溶液 (又は懸濁液) を室温において 5 分間撹拌し、冷却し (氷浴)、メタノール (20 ml) 中 DBU (8.96 ml、0.060 mol) の溶液を 5 分間に亘って添加した。この混合物を 5 分間撹拌した。固体を濾過し、冷 (0°) メタノール及びエーテルで 1 回洗浄し、真空乾燥

した；37.0% (93%)； ir (ヌジヨール・ムル)

ν_{max} ($\text{C}=\text{O}$) 及び 1600 cm^{-1} (ホスホラン)。

D. 塩基としてピロリジンの使用

銀 1 - (パラニトロベンジル 2'-トリフェニルホスホラニリデン-2'-アセテート) - 2 - アゼチジノン - 4 - チオレート



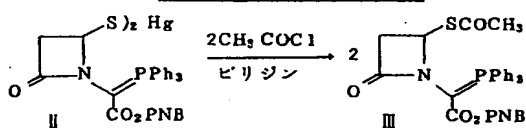
CH_2Cl_2 (2 ml) 中 4 - アセチルチオ - 1 - (パラニトロベンジル 2'-トリフェニルホスホラニリデン-2'-アセテート) - 2 - アゼチジノン (0.60 g, 1.0 ミリモル) の冷 (0℃) 溶液に MeOH (4 ml)、MeOH 中 AgNO_3 の溶液 (0.14 N, 7.86 ml, 1.1 ミリモル) 及び MeOH (2 ml) 中ピロリジン (0.92 ml, 1.1 ミリモル) の溶液

物をジクロロメタンに溶解し、冷水で洗浄した。乾燥 (MgSO_4) 後この有機溶液を炭で処理し、蒸発させてフオームを得。これはエーテル中でつぶした。収量：1.73 g (91%) mp 123°~127℃, IR (CHCl_3) 1745 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ β -ラクタム) 1608 cm^{-1} (フェニル)

例 10

2 - メチルペネム - 3 - p - ニトロベンジルカルボキシレート

(メルカプチド中間体から)



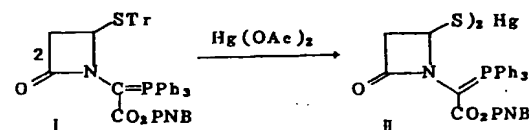
ジクロロメタン 10 ml 中 II (262 mg, 0.2 ミリモル)、塩化アセチル (35 mg, 0.44 ミリモル) 及びピロリジン 2 滴の溶液を 5℃において 1 h 攪拌した。次に沈殿した塩化

を添加した。冷却浴を外し、反応混合物を 1.75 h 攪拌し、

-10℃に冷却し、0.25 h 攪拌し、濾過した。固体を冷 MeOH で洗浄し、真空乾燥した；0.548 g, mp 115℃, 82.4%。ir (ヌジヨール) ν_{max} : 1755 ($\text{C}=\text{O}$) 及び 1600 cm^{-1} (芳香族)。

例 9

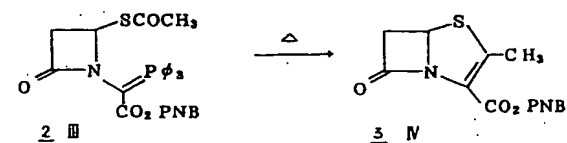
水銀 (II) - [2'-トリフェニルホスホラニリデン-2'-アセテート] - 2 - アゼチジノン - 4 - チオレート



ジクロロメタン (15 ml) 中 I (24 g, 3 ミリモル) の溶液を 5℃に冷却し、メタノール (15 ml) に溶解した酢酸第二水銀 (0.525 g, 1.65 ミリモル) の溶液で処理した。5℃において 2 h 攪拌後、溶媒を蒸発させ、残留

第二水銀を濾別し、濾液を冷希塩酸、水酸化ナトリウムそして最後にブラインで順次洗浄した。この有機溶液を 5℃において 2 時間硫化水素流にかけ、その温度において更に 10 分間攪拌して最後の根跡の第二水銀塩を沈殿させた。この黒色混合物に若干の炭を添加し、これを次にセライトのパッドを通して濾過した。透明な濾液を蒸発させると泡状物として III 193 mg (80.7%) が残った。

IR (CHCl_3) 1755 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$ β -ラクタム) 1692 (ν_{SCOCH_3}) 1620 (フェニル)。



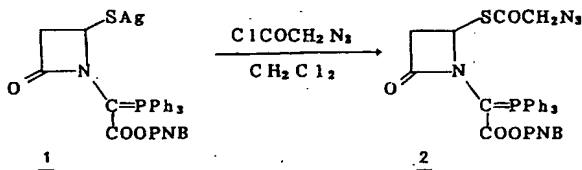
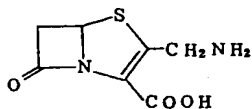
トルエン (10 cc) 中ホスホラン III (75 mg, 0.126 ミリモル) を窒素気流中 2.5 h に亘つて還流した。溶媒を蒸発させ、残留物を精製して結晶性誘導体 (25 mg, 63

多)を得、その物理及びスペクトルデータは、標題の化合物と完全に一致した。

例 11

2-アミノメチルベネム-3-カルボン酸

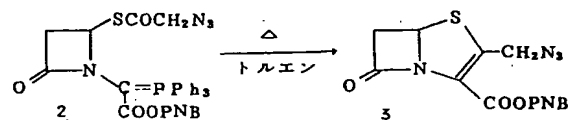
(メルカプチド中間体から)



窒素気流中に保つたジクロロメタン(15 ml)中銀メルカプチド1(1.25 g、1.99ミリモル)の溶液を0℃に冷却し、ジクロロメタン中塩化アジドアセチルの2 M溶液(1.13 ml、2.26ミリモル)で1滴づつ処理した。この

ミリモル)の溶液を105℃において1 h加熱し、23℃に冷却し、濃縮して半結晶状化合物を得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、12 g、溶離液:ベンゼン(100 ml)、ベンゼン-2%エーテル(100 ml)及びベンゼン-4%エーテル;分面サイズ:10 ml)によつて精製した。画分18~26を合し、蒸発させて黄色のシロップを得、これは放置すると結晶化した;0.18 g、mp 127~8℃、53.7%。NMR(CDC1₃)、δ 8.22(2H、d、J_{H_o}, H_m = 8.8 Hz、p-ニトロベンジルのH_m)、5.71(1H、dd、J_{a,シス} = 2.1 Hz、H-5)、5.33(2H、ABqの中心、J_{a,b} = 1.40 Hz、C-2上CH₂)、3.88(1H、dd、J_{5,シス} = 3.6 Hz、J_{ジエム} = 1.65 Hz、H-6トランス)。IR(スジヨール)cm⁻¹: 2115及び2090(N₃)、1780(β-ラクタムのC=O)及び1685(β-ニ

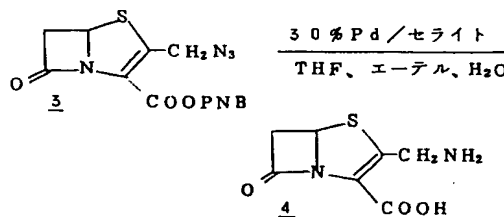
反応混合物を0℃において1 h撹拌した;冷却浴を外し、撹拌を5 h継続した。反応混合物をセライトパッド上へ過し、固体をジクロロメタン(35 ml)で洗浄した。母液及び洗液を合し、重炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、無し、真空乾燥)水硫酸ナトリウム上乾燥して橙色のシロップを得、これをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル60、30 g、溶離液;エーテル-2%酢酸エチル(200 ml)、エーテル-6%酢酸エチル(200 ml)及びエーテル-6%酢酸エチル(500 ml);分面のサイズ:10 ml)によつて精製した。画分49~80を合し、蒸発させて黄色粉末を得た;0.73 g、mp 61~70℃、60.8%。



トルエン(20 ml)中ホスホラン2(0.593 g、0.93

トロベンジルエステルのC=O)。

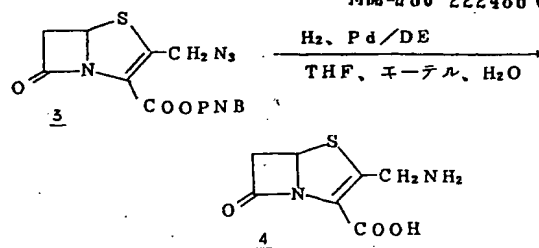
分析試料を調製TLCによつて得た;mp 127~8℃、C₁₄H₁₁N₃O₆Sとして計算値:C, 46.54;H, 3.07;N, 19.37;S, 8.87。実験値:C, 46.43;H, 3.08;N, 19.37;S, 8.90。



テトラヒドロフラン(6 ml)中ベネム3(0.18 g、0.5ミリモル)の溶液にエーテル(6 ml)、水(6 ml)及びセライト上30%パラジウム(0.18 g)を順次添加した。反応混合物を30 psi、23℃において2.5 h水素添加し、セライトパッド上へ過した;パッドを水で洗浄し、

母液及び洗浄を合し、エーテル-THF混合物で洗浄し、凍結乾燥して化合物4 30mg、30%を得た。〔水及びエーテル不溶化合物をクロロホルムに溶解し、この有機溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上乾燥した。溶媒を減圧下に蒸発させて出発物質3、77mg(42.8%)を得た〕。NMR(DMSO-d₆) δ: 5.7(dd, J₅₋₆シス=3.5Hz, J₅₋₆トランス=1.5Hz, H-5)。IR(ヌジヨール)cm⁻¹: 1775(β-ラクタムC=O)及び1615、1585。uv λ_{max}^{H₂O} mμ: (ε=2320)及び307(ε=2685)。

標題の化合物4は又、次の経路によつて中間体3から得られた:



テトラヒドロフラン-エーテル-水混合物(1:1:1、165ml)中ベネム3(24g、68.9ミリモル)の溶液に珪藻土上30%パラジウム(4.8g)を添加した。反応混合物を45psi、23℃において25h水素添加し、セライトパッド上ろ過した。母液及び洗液を合し、エーテルで2回洗浄し、数回遠心分離及びろ過して透明な溶液を得、これを凍結乾燥した; 0.622g、4.5%。この化合物の結晶化は、水(0.8ml)の添加によつて誘導された; この懸濁液を遠心分離し、水を除去すると橙色の固体が残った。この固体を水で2回洗浄し、わずかに黄色の固体が

乾燥後に得られた; 0.273mg、19.8%。uv λ_{max}^{H₂O}: 307(ε=4318)及び257(ε=2650)。若干の粗出発物質(1.2g、50%)を回収した。この化合物(50mg)は又、カラムクロマトグラフィー〔セファデックスG10、カラムサイズ: 1.6×100cm、流速: 10ml/h、溶離液: 蒸留水、面分容積: 1.5ml、検出剤: 屈折率〕。uv λ_{max}^{H₂O}: 307(ε=3597)及び255(ε=2424)。

水溶液中この化合物の安定性をuvによつてチェックした:

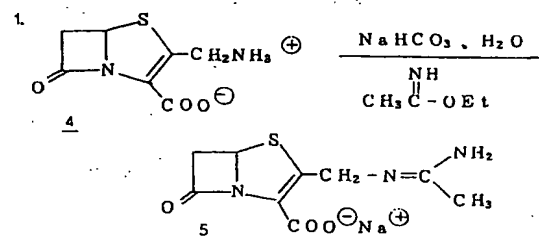
6h 307(ε=3545)及び255(ε=2773)
21h 307(ε=3467)及び255(ε=2411)
28h 307(ε=3337)及び254(ε=2398)

46h 307(ε=3259)及び254(ε=2398)
70h 307(ε=3076)
94h 307(ε=2842)
170h 307(ε=1900)

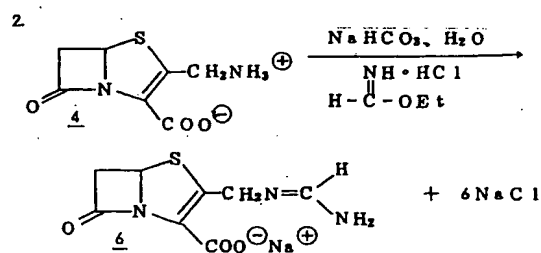
化合物4の試料を23℃に3日間保ち、uvを取つた:

uv λ_{max}^{H₂O}: 307(ε=3055)及び255(ε=2008)。

化合物4は、下記のとおり更に2-ベネム誘導体に変換された。



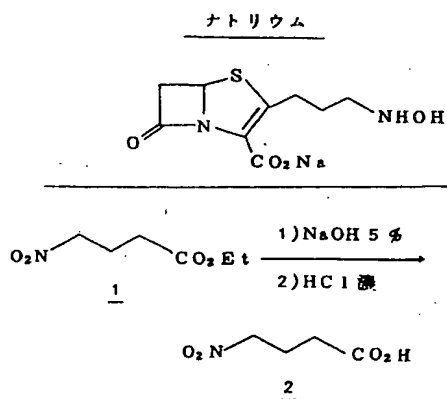
蒸留水 (0.5 ml) 中化合物 4 (50 mg, 0.25 ミリモル) の懸濁液を 1 当量の重炭酸ナトリウム (21 mg) で処理し、次いでアセチミジンエチル (21.8 mg, 0.024 ml) を添加した。反応混合物を 23℃ において 20 分間攪拌し、凍結乾燥して黄色固体 52 mg を得た。NMR (D_2O) δ 5.7 (m, H-5) 及び 2.23 (bs, アミジンの CH_3)、IR (KBr) cm^{-1} : 1772 (β -ラクタムの $C=O$)。uv $\lambda_{max}^{D_2O}$ m μ : 305 ($\epsilon=3116$) 及び 253 ($\epsilon=2525$)。化合物 5 をカラム (セファデックス G 10、カラムサイズ: $1.6 \times 100\text{ cm}^{-1}$ 、溶離剤: H_2O 、検出剤: IR、画分サイズ: 1.6 ml) にのせ、適当な画分を凍結乾燥してわずかに黄色の粉末 23 mg 45% を得た。uv $\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ : 303 ($\epsilon=2960$) 及び 248 ($\epsilon=2885$)。



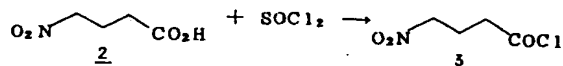
蒸留水 (0.5 ml) 中化合物 4 (50 mg, 0.25 ミリモル) の懸濁液を重炭酸ナトリウム (21 mg, 0.25 ミリモル) で処理し、1.5 分間攪拌した後重炭酸ナトリウム (126 mg, 1.5 ミリモル) 及びホルムイミジンエチル塩酸塩 (164 mg, 1.5 ミリモル) の混合物を添加した。この反応混合物を 23℃ において 10 分間攪拌し、凍結乾燥して橙色の粉末を得た。uv $\lambda_{max}^{H_2O}$ m μ : 304 ($\epsilon=2300$)。

例 12

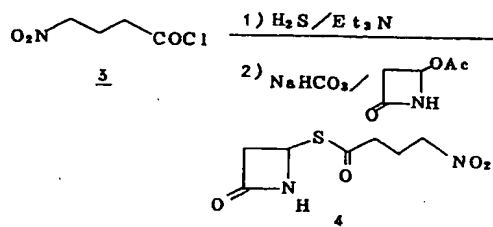
2-ヒドロキシアミノプロピルベネム-3-カルボン酸



カセイソーダの冷 5% 水溶液 (320 ml) にエステル 1 (21.6 g, 0.134 モル) を添加した。得られた混合物を室温において 2 h 攪拌し、次に濃縮して 250 ml とし、濃 HCl で酸性にした。この混合物を酢酸エチル (4 × 200 ml) で抽出し、有機抽出液を硫酸ナトリウム上乾燥した。ロータリーエバポレーター上濃縮して油が残った。収量 13.2 g (75%)。

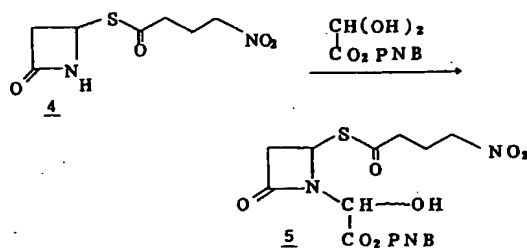


$SOCl_2$ (25 ml) 中酸 2 (13.2 g, 0.1 モル) の溶液を 30℃ において 2 h 攪拌した。塩化チオールの蒸発後、残留物を真空蒸留 $T=76\sim78^\circ C$ ($p=0.2\text{ mm}$)。収量 8.8 g (58.3%) 無色液体: nmr ($CDCl_3$) δ ppm: 2.40 (2H, m, $\beta-CH_2$); 3.15 (2H, t, $\alpha-CH_2$); 4.50 (2H, t, $\alpha-CH_2$) ir (=O); 1550 cm^{-1} (ν_{NO_2}); 1790 cm^{-1} ($\nu_{C=O}$, 酸塩化物)。

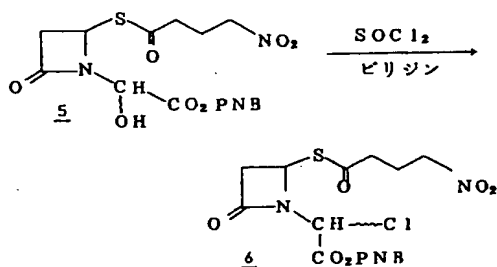


塩化メチレン(200 ml)中3(19.46 g、0.128 モル)の溶液を、0~5°においてH₂Sで飽和されている塩化メチレン(500 ml)中トリエチルアミン(36 ml、0.256 モル)の冷(0~10°)溶液に攪拌下にすばやく添加した。この混合物を-10°において1 h 攪拌し、次にこの溶液に窒素流を通して過剰のH₂Sを除いた。この混合物を10% HClで洗浄し、有機抽出液を濃縮して約150 mlとし、次に重炭酸ナトリウム(10.9 g)及び水(500 ml)を添加した。NaHCO₃又はHClでpHを約7.5に調節した。得られた混合物を0℃に冷却し、水(20 ml)中4-アセトキシ-2-アゼチジノン(16.8 g、0.13 モル)をはげしい攪拌下に添加した。4 h 後この混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を10% HCl、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)で乾燥し、蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィー

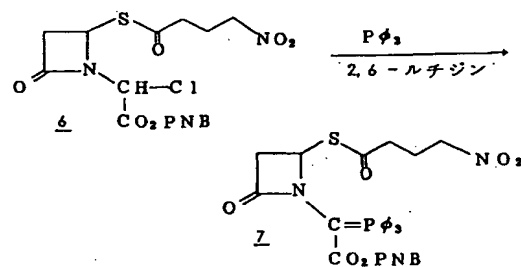
(SiO₂; 溶離剤: エーテル次にエーテル-酢酸エチル5%)により精製して油を得。これは酢酸エチル-ヘキサン中結晶化して4(3.5 g、12.5%)が白色粉末(mp 45~47℃)として得られた。



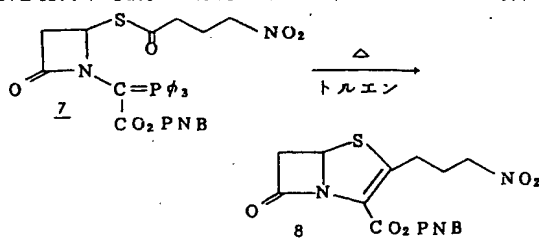
ベンゼン(100 ml)中アゼチジノン4(1.09 g、5 ミリモル)とグリオキシル酸p-ニトロベンジル水和物(1.2 g、5.25 ミリモル)との混合物を、4 Å分子ふるいを充填したディーンスタークトラップをつけて18 h 加熱還流した。溶媒を蒸発させてグリオキシレートアダクト5(2.1 g)を油として得た。



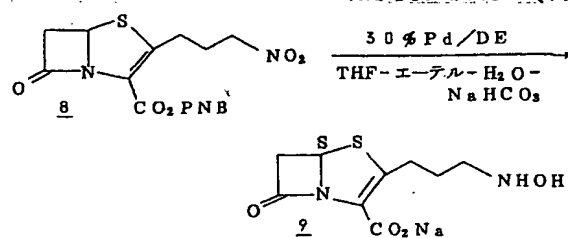
アゼチジノングリオキシレート5(2.1 g)をテトラヒドロフラン(50 ml)に溶解し、この溶液にピリジン(0.57 ml、7 ミリモル)を添加した。この混合物を0℃に冷却し、SOCl₂(0.5 ml、7 ミリモル)をゆつくり添加した。この混合物を0℃において1 h 攪拌し、次に濾過して後蒸発乾固した。この材料をシリカゲルのパッド上CH₂Cl₂を用いて濾過してフォームを得た; 収量1.9 g(85%)。



THF(300 ml)中クロロアゼチジノン(6.2 g、14 ミリモル)の溶液にトリフェニルホスフィン(5.5 g、0.02 モル)及び2,6-ルチジン(2.4 ml、0.02 モル)を添加した。この混合物を45℃において20 時間加熱した。塩酸ルチジンを濾別し、エーテルで洗浄した。次に濾液を蒸発させた。残留物をシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにより精製し、ジクロロメタン及びジクロロメタン-酢酸エチル(1:1)で溶離した。溶離剤を蒸発させて白色固体(2.9 g、30%)を得た。



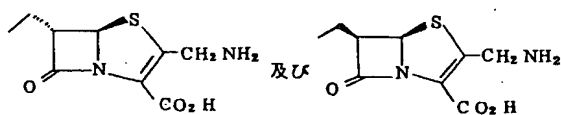
トルエン (150 ml) 中ホスホラン 7 (2.0 g, 3 ミリ
モル) を 25 時間還流した。溶媒の蒸発により油を得、こ
れをシリカゲルカラムを通してクロマトグラフィーにより
精製し、ジクロロメタン及びジクロロメタン-酢酸エチル
(9:1) で分離した。溶媒を蒸発させてシロップを得、
これを酢酸エチル-ヘキサン中白色固体 (0.82 g, 40.7
%) として結晶化させた。



テトラヒドロフラン-エーテル混合物 (2:3, 25 ml)
中エステル 8 (50 mg, 0.127 ミリモル) の溶液に水
(10 ml)、重炭酸ナトリウム (10 mg, 0.127 ミリモ
ル) 及び珪藻土上 30% パラジウム (50 mg) を添加した。
反応混合物を 50 psi、25°C において 3 h 水素添加し、
セライトパッド上へ過し、エーテルで洗浄した。水溶液を
凍結乾燥して吸湿性化合物の黄色粉末 (30 mg) を得た。

例 13

6-エチル-2-アミノメチルペネム-3-カルボン酸
(シス及びトランス異性体)



a. 銀シス及びトランス 3-エチル-1-(p-ニトロベ
ンジル-2'-トリフェニルホスホラニリデン-2'-ア
セテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート

クロロホルム (4 ml) 中シス及びトランス 3-エチル-
1-(p-ニトロベンジル-2'-ホスホラニリデン-2'-ア
セテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン
(1.88 g, 3.0 ミリモル; 例 1、構造 7) の溶液をメタ
ノール (90 ml) で希釈し、0°C に冷却し、微粉硝酸銀
(0.51 g, 3.0 ミリモル) 及び炭酸カリウム (0.33 g,
2.4 ミリモル) で順次処理した。この混合物を 0°C におい
て 15 分間、室温において 3 h そして -10°C において 1
h はげしく攪拌した。沈殿した銀メルカプチドを濾過によ

つて集め、メタノールそしてエーテルで洗浄し、真空乾燥
した。標題の化合物が灰色がかつた固体、mp 112~
135° 分解 $\nu_{C=O}$ 1750、1620、1605 として
得られた。

b. シス及びトランス 3-エチル-1-(p-ニトロベン
ジル-2'-ホスホラニリデン-2'-アセテート)-4
-アセチルチオ-2-アゼチジノン

ジクロロメタン (15 ml) 中上の粗メルカプチド (1.31
g, 2 ミリモル) の溶液を 0°C に冷却し、窒素気流中、ジ
クロロメタン中塩化アジドアセチルの 2 M 溶液 (1.13 ml,
2.26 ミリモル) で処理した。この混合物を 0°C において
1 h そして室温において 5 h 攪拌した。不溶の銀塩をセラ
イト上へ過し、ジクロロメタンで洗浄した。
濾液を合して希重曹溶液及び水で洗浄し、乾燥し、濃縮し
た。油状残留物をシリカゲル (35 g) 上クロマトグラフ

イーによつて精製し、エーテル-酢酸エチルで溶離した。

適当な面分を濃縮してシス及びトランスアセチル化合物の混合物を半固体として得た； 0.62 mg 。 ν (CDCl₃):

2105、1760、1690、1621 cm^{-1} 。

C. シス及びトランス p-ニトロベンジル-2-アジドメ

テル-6-エチルペネム-3-カルボキシレート

トルエン (30 ml) 中上の粗ホスホラン (0.60 g) の溶液を 105° において 1 h 保ち、冷却し、濃縮して油残留物が残り、これをシリカゲル (20 g) 上クロマトグラフィーによつて精製し、ベンゼン中増加する割合のエーテルで溶離した。適当な面分を濃縮してシス及びトランス異性体を共に得た。

シス異性体: δ (ppm, CDCl₃): 8.25 (2H, d, J=8.8, パラニトロベンジルの H_o), 7.65 (2H, d, Hm), 5.93 (1H, d, J=4.1, H-5),

(12 ml) 及びセライト上 30% パラジウム (0.20 g) の混合物を 30 psi の初期水素圧下 23° において 25 h 還元した。触媒をセライト上濾過によつて除き、水洗した。濾液を合してエーテル THF で洗浄し、凍結乾燥して粗トランス酸 (12 mg) を得た。セファデックス G-10 のカラム上クロマトグラフィー、水を用いる溶離により吸

湿性粉末として純トランス酸 (6 mg) を得た。 $\nu_{\text{C=O}}$ 1775、1615 cm^{-1} 。 λ_{max} = 306 (ϵ = 3465)。 δ (ppm, D₂O-DMSO): 5.40 (1H, d, J=2.0, H-5), 2.0 (2H, m, CH₂CH₃), 1.1 (3H, t, J=7.4, CH₂CH₃)。

e. シス 2-アミノメチル-6-エチルペネム-3-カル

ボン酸

トランス-エステルについて前述したとおりシス-p-ニトロエステルを還元して帯黄色吸湿性粉末 (13%)

5.38 (2H, AB 四重線, J=14.0, ベンジル),

4.68 (2H, AB 四重線, J=15.0, CH₂-N₃),

3.4 (1H, m, H-6), 2.0 (2H, m, CH₂CH₃),

1.1 (3H, t, J=7.4, CH₂CH₃)。

トランス異性体: δ (ppm, CDCl₃): 8.18 (2H,

d, J=8.8, H_o), 7.59 (2H, d, Hm), 5.52

(1H, d, J=1.4, H-5), 5.33 (2H, AB 四

重線, J=14.0, ベンジル), 4.58 (2H, AB 四重

線, J=15.0, CH₂-N₃), 3.7 (1H, dt, J=

1.4, J=7.4, H-6), 1.9 (2H, m, CH₂CH₃),

1.1 (3H, t, J=7.4, CH₂CH₃)。

d. トランス 2-アミノメチル-6-エチルペネム-3-

カルボン酸

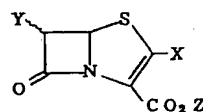
上のトランス p-ニトロベンジルエステル (0.20 g, 0.5 ミリモル), THF (6 ml), エーテル (6 ml), 水

$\nu_{\text{C=O}}$ 1775、1615 cm^{-1} としてシス酸を得た。





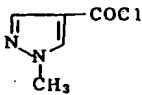
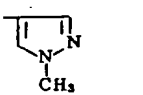
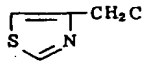
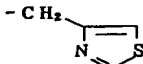


λ_{max} 304 (ϵ = 3563)。 δ (ppm, D₂O-DMSO): 5.75 (1H, d, J=4.0, H-5), 2.0 (2H, m, CH₂CH₃), 1.1 (3H, t, J=7.4, CH₂CH₃)。



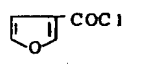
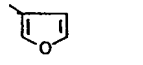
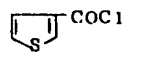
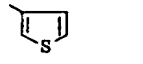
例 14

例 13 の一般操作に従つて次の化合物を製造することができる。



アシル化剤	Y	X	Z
CH ₃ COC l	-CH ₃	-CH ₃	Na, H
Ac ₂ O	-CH ₃	-CH ₃	Na, H
CH ₃ CO ₂ SO ₂ CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	Na, H
C ₂ H ₅ COC l	-CH ₃	-C ₂ H ₅	Na, H

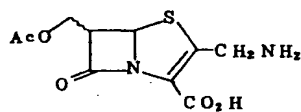
アシル化剤	Y	X	Z	アシル化剤	Y	X	Z
$\phi\text{CH}_2\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\phi$	Na, H	$\text{N}_3(\text{CH}_2)_4\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	H
$\phi\text{OCH}_2\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{O}\phi$	Na, H	$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
 COC l	$-\text{CH}_3$		Na, H	$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_2\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
 COC l	$-\text{CH}_3$		Na, H	$\text{AcNH}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CO}_2\text{Et}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NHAc}$	Na, H
$(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CF}_3$	Na	$\text{CH}_3\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$	Na, H
$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}_2\text{C}-\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2\text{Et}$	Na	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	Na, H
 COC l	$-\text{CH}_3$		Na, H	$\phi\text{CH}_2\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\phi$	Na, H
 CH ₂ COC l	$-\text{CH}_3$ $-\text{CH}_3$		Na, H	$\phi\text{OCH}_2\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-\text{CH}_2\text{O}\phi$	Na, H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H	 COC l	$-\text{C}_2\text{H}_5$		Na, H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H	$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
$\text{NC}(\text{CH}_2)_2\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H	$\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
$\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	$-\text{CH}_3$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHOH}$	Na, H	$\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHOH}$	Na, H
				$\text{N}_3(\text{CH}_2)_4\text{COC l}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	H
				$\text{CH}_3\text{COC l}$	イソ-C ₂ H ₅	$-\text{CH}_3$	Na, H

アシル化剤	Y	X	Z
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COC l}$	イソ-C ₂ H ₇	$-\text{C}_2\text{H}_5$	Na, H
 COC l	イソ-C ₂ H ₇		Na, H
 COC l	イソ-C ₂ H ₇		Na, H
 COC l	イソ-C ₂ H ₇		Na, H
$\phi\text{CH}_2\text{COC l}$	イソ-C ₂ H ₇	$-\text{CH}_2\phi$	Na, H
$\text{N}_3\text{CH}_2\text{COC l}$	イソ-C ₂ H ₇	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{COC l}$	イソ-C ₂ H ₇	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	イソ-C ₂ H ₇	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
$\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	イソ-C ₂ H ₇	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHOH}$	Na, H

例 15

シス-及びトランス-6-アセトキシメチル-2-アミノ

メチルベネム-3-カルボン酸



a) 3-アセトキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(シス及びトランス異性体)

水(200 ml)中シス及びトランス4-アセトキシ-3-アセトキシメチル-2-アゼチジノンの混合物(4.7 g, 25ミリモル)(例2、構造26)の溶液を、ナトリウムトリフェニルメチルメルカプチドの溶液(トリフェニルメチルメルカプタン、5.52 g;並びに水素化ナトリウム、9.6 g、メタノール、300 ml中から)にはげしい攪拌下に添加した。この混合を室温において4 h 攪拌し、固体を濾過によつて集め、水洗し、ジクロロメタンに溶解した。この溶液を希塩酸、水、水性重曹及び水で洗浄し、乾燥し、濃縮して固体8.5 gが残り、これをそのまま次の実験に使

用した。

- b) シス及びトランス3-アセトキシメチル-1-(p-
ニトロベンジル-2'-ヒドロキシ-2'-アセテート)
-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

上のアゼチジノン(80g、20ミリモル)及びグリオ
キシル酸p-ニトロベンジル(4.54g、20ミリモル)
の溶液をベンゼン(100ml)中3Å分子ふるいを充填し
たディーン-スターク水分離器を通して還流した。24h
後第二の量のグリオキシル酸p-ニトロベンジル(4.54
g)を添加し、還流を更に24h継続した。この混合物を
エーテルで希釈し、5%水性塩酸、水、水性5%重曹及び
水で洗浄した。乾燥及び濃縮すると油として100%の粗
異性体混合物が残った。

- c) シス及びトランス3-アセトキシメチル-1-p-ニ
トロベンジル-2'-クロロ-2'-アセテート)-4-

ル)の混合物を80h加熱還流した。不溶物を濾過によつ
て除き、エーテルで洗浄した。濾液を2%塩酸、5%水性
重曹及び水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をベンゼ
ンに溶解し、シリカゲル(250g)のパッドを通してゆ
つくり濾過し、パッドをベンゼン中増加する割合のエーテ
ルで溶離した。適当な画分を濃縮して標題の化合物の混合
物(65%)を得た。 $\nu_{C=O}$ 1740、 $\nu_{C=P}$ 1620、
1610、 ν_{NO_2} 1525 cm^{-1} 。

- e) 銀シス及びトランス3-アセトキシメチル-1-(p-
ニトロベンジル-2'-トリフエニルホスホラニリデ
ン-2'-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオ
レート

工程dからの粗アゼチジノン(85g、10ミリモル)
を熱メタノール(55~60°)に溶解した。メタノール
(80ml)中硝酸銀(2.04g; 12ミリモル)とビリジ

トリチルチオ-2-アゼチジノン

乾燥THF(150ml)中パートbからのアゼチジノン
(12.2g、20ミリモル)及びビリジン(1.9g、24
ミリモル)の混合物を-15°に冷却し、窒素気流中塩化
チオニル(2.86g、24ミリモル)で1滴づつ処理した。
この混合物を-15°において45分間攪拌し、沈殿を濾
過によつて除き、ベンゼンで洗浄し、濾液を濃縮すると半
固体が残った(95%)。

- d) シス及びトランス3-アセトキシメチル-1-(p-
ニトロベンジル-2'-トリフエニルホスホラニリデ
ン-2'-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチ
ジノン

THF(100ml)中工程cからのアゼチジノン(12.6
g、20ミリモル)、トリフエニルホスフィン(7.8g、
30ミリモル)及び2,6-ルチジン(2.6cc、22ミリモ

ル)の混合物を80h加熱還流した。不溶物を濾過によつ
て除き、エーテルで洗浄した。濾液を2%塩酸、5%水性
重曹及び水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をベンゼ
ンに溶解し、シリカゲル(250g)のパッドを通してゆ
つくり濾過し、パッドをベンゼン中増加する割合のエーテ
ルで溶離した。適当な画分を濃縮して標題の化合物の混合
物(65%)を得た。 $\nu_{C=O}$ 1740、 $\nu_{C=P}$ 1620、
1610、 ν_{NO_2} 1525 cm^{-1} 。

- f) シス及びトランス3-アセトキシメチル-4-アジ
ドアセチルチオ-1-(p-ニトロベンジル-2'-トリ
フエニルホスホラニリデン-2'-アセテート)-2-
アゼチジノン

ジクロロメタン(15ml)中上の銀メルカプチド(工程
eから; 1.4g、2ミリモル)を例28に記載のとおり塩
化アジドアセチル(2.3ミリモル)で処理して黄色の粉末
0.78gを得た。

- g) シス及びトランス6-アセトキシメチル-2-アジ

メチルベネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエ

ステル

トルエン (35 ml) 中上の粗ホスホラン (0.70 mg) の溶液を 105°C に 1 h 保ち、冷却し、濃縮すると油が残る、これをシリカゲル (25 g) 上クロマトグラフィーによつて精製し、ベンゼン中増加する割合のエーテルで溶離した。適当な画分を濃縮して標題の化合物のシス及びトランス異性体を得た。

シス異性体: δ (ppm, CDCl_3): 8.5~7.5 (4H, 芳香族)、5.67 (1H, d, $J=5$, H-5)、5.31 (2H, AB四重線, CH_2 -ベンジル)、4.50 (2H, AB四重線, CH_2N_3)、4.33 (2H, d, AcOCH_2)、4.26 (1H, dt, H-6)、2.0 (3H, s, CH_3)。

トランス異性体: δ (ppm, CDCl_3): 8.5~7.5 (4H, 芳香族)、5.62 (1H, d, $J=2$, H-5)、

5.33 (2H, AB四重線, CH_2 -ベンジル)、4.40

(1H, dt, H-6)、4.50 (2H, AB四重線,

CH_2N_3)、4.27 (2H, d, AcOCH_2)、2.0 (3H,

s, CH_3)。

h) トランス6-アセトキシメチル-2-アミノメチルベ

ネム-3-カルボン酸

例28に記載した操作によつて上のトランス異性体を水素添加して標題の化合物を得た。 $\nu_{\text{C=O}}$ 1775、1740、 1616 cm^{-1} 。 λ_{max} 304 ($\epsilon=3192$)。

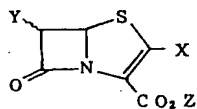
i) シス6-アセトキシメチル-2-アミノメチルベネム-3-カルボン酸

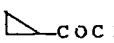

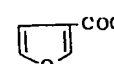

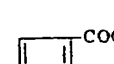

例28に記載のとおり対応するシス異性体を水素添加して不安定な吸湿性半固体として標題の化合物を得た。

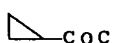

例 16

例15の一般操作に従つて次の化合物を製造することが

できる。



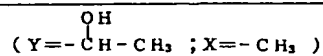
アシル化剤	Y	X	Z
$\text{CH}_3\text{COC l}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-\text{CH}_3$	H
$\text{C}_2\text{H}_5\text{COC l}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$	H
	$-\text{CH}_2\text{OAc}$		H
	$-\text{CH}_2\text{OAc}$		H
	$-\text{CH}_2\text{OAc}$		H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{COC l}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_4\text{COC l}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$	H
$\text{O}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	$-\text{CH}_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NHOH}$	H

アシル化剤	Y	X	Z
$\text{CH}_3\text{COC l}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-\text{CH}_3$	H
	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$		H
$\text{N}_3\text{CH}_2\text{COC l}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_2\text{COC l}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$	H
$\text{N}_3(\text{CH}_2)_3\text{COC l}$	$-(\text{CH}_2)_2\text{OAc}$	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$	H
$\text{CH}_3\text{COC l}$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OAc}$	$-\text{CH}_3$	H
$\text{N}_3\text{CH}_2\text{COC l}$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OAc}$	$-\text{CH}_2\text{NH}_2$	H

例 17

シス及びトランス6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)

-2-メチルベネム-3-カルボン酸、ナトリウム塩)



THF (8 ml) 中2-メチルベネム-3-カルボン酸 (100 mg, 0.54ミリモル) の溶液に 0°C においてジイソプロピルアミン (0.08 ml, 0.57ミリモル) そして

78°においてn-ブチルリチウム(0.75 ml, 1.20ミリモル)を添加した。78°において2分間攪拌の後、新たに蒸留したアセトアルデヒド(0.5 ml)を添加し、攪拌を10分間継続した。反応混合物を飽和塩化アンモン液(10 ml)で急冷し、酢酸エチルで洗浄した。水層を1N塩酸(18 ml)で酸性にし、酢酸エチル(3×20 ml)で抽出した。酢酸エチル相を乾燥、濃縮すると油(4.9 mg)が残った。この油をメチルイソブチルケトンに溶解し、同じ溶媒中メチルヘキサン酸の過剰で処理した。エーテルを添加すると白色無晶形固体(25 mg)として標題の化合物が沈殿した。 δ (ppm, D₂O): 5.6~5.83(1H, m, H-5、シス及びトランス)、2.27(3H, s, CH₃)、1.22及び0.90(3H, 2d, CH₃)。

例 18

シス6'-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチル

例 19

シス及びトランス6-(2'-ヒドロキシ-2'-プロピル)

-2-エチルベネム-3-カルボン酸、カリウム塩

例3の一般操作中そこで使用された2-メチルベネム-3-カルボン酸の代りに等モル量の2-エチルベネム-3-カルボン酸を用いてカリウム塩の混合物を得た。 δ (ppm, DMSO-d₆): 5.60及び5.56(1H, 2d, J=4及びJ=2, H-5)、3.92及び3.60(1H, 2d, J=4及びJ=2, H-6)、2.88及び2.86(2H, 2q, CH₂-CH₃)、1.47、1.41、1.36及び1.32(6H, 4s, CH₃)、1.2及び1.4(3H, 2t, CH₂CH₃)。

例 20

シス及びトランス6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)

-2-メトキシメチルベネム-3-カルボン酸、ナトリウ

ムベネム-3-カルボン酸、ナトリウム塩(異性体^aD^b)

例33中記載のとおり2-メチルベネム-3-カルボン酸(100 mg)をLDC A及びアセトアルデヒドで処理した。酢酸エチル層を乾燥、濃縮して後得られた残留物(5.8 mg)を、エーテルで抽出し、エーテル溶液を濃縮して油(4.8 mg)を得た。例33中記載のとおりメチルヘキサン酸ナトリウムを用いてこの油をナトリウム塩に変換した。これによつて白色固体2.9 mgが得られ、このものは、少量の5-メチル-1,3-チアゾール-4-カルボン酸ナトリウムが混在している。シス-6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸、ナトリウム塩と同定された。 δ (ppm, DMSO-d₆): 5.5(1H, d, J=4.1, H-5)、2.22(3H, s, CH₃)、1.02(3H, d, J=5.5, CH₃)。

ム塩

THF(10 ml)中2-メトキシメチルベネム-3-カルボン酸(製造6参照; 116 mg, 0.55ミリモル)の溶液に0°においてジイソプロピルアミン(0.08 ml, 0.57 ml)そして78°においてn-ブチルリチウム(0.75 ml, 1.20ミリモル)を添加した。78°において2分間攪拌後新たに蒸留したアセトアルデヒド(0.5 ml)を添加し、攪拌を10分間継続した。反応混合物を飽和塩化アンモン溶液(10 ml)で急冷し、酢酸エチルで洗浄した。水層を塩酸(0.1N, 18 ml)で酸性にし、酢酸エチル(3×20 ml)で抽出した。酢酸エチル相を乾燥、濃縮すると油(5.3 mg)が残り、これを例33中記載のとおり標題の化合物のナトリウム塩の混合物に変換した。白色無晶形粉末(2.1 mg)。 δ (ppm, D₂O): 5.75~5.85(1H, m, H-5、シス及びトランス)、3.38(3H,

2 s, OCH₃), 1.22及び0.92 (3 H, 2 d, CH₃),

$\nu_{C=O}$ 1770, 1600 cm^{-1} 。

例 21

シス及びトランス6-アセチル-2-メチルペネム-3-

カルボン酸、ナトリウム塩



THF (10 ml) 中 2-メチルペネム-3-カルボン酸 (100 mg, 0.54 ミリモル) の溶液に 0° において ジイソプロピルアミン (0.08 ml, 0.57 ミリモル) そして -78° において n-ブチルリチウム (0.75 ml, 1.20 ミリモル) を添加した。-78° において 2 分間攪拌した後、酢酸エチル (1 ml) を添加し、攪拌を 10 分間継続した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で急冷し、酢酸エチルで洗浄した。水相を 0° において 0.1 N 塩酸で注意深く酸性にし、酢酸エチル (3 × 200 ml) ですばやく抽出した。

抽出液を乾燥、濃縮すると油 (36 mg) が残り、これを例

53 中記載のとおり標題の化合物に変換した。 δ (ppm,

D₂O) : 5.90 ~ 6.10 (1 H, 2 d, J=4, J=2,

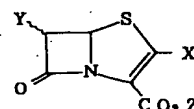
H-5), 3.8 (1 H, m, H-6 シス及びトランス),

2.34 及び 2.27 (3 H, 2 s, CH₃), 2.12 及び 2.0

(3 H, 2 s, CH₃)。

例 22

例 3 ~ 5 及び 17 ~ 21 の一般操作に従って次の化合物を製造することができる。



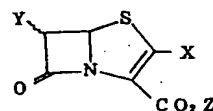
X	Y	Z
-CH ₃	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH-C_6H_4-OCH_3 \end{array}$	K
-CH ₃	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH-nBu \end{array}$	Na

X	Y	Z
-CH ₃	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-\phi \end{array}$	Na
-CH ₃	-CH ₂ OH	Na
-CH ₃	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CHCF_3 \end{array}$	Na
-C ₂ H ₅	-SCH ₃	K
-C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -C-CH_3 \end{array}$	Na
-C ₂ H ₅	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-CH_3 \end{array}$	Na
-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH-CH_3 \end{array}$	Na
-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -C(CH_3)_2 \end{array}$	K
-C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C(CH_3)_2 \end{array}$	Na
	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH-CH_3 \end{array}$	Na
-CH ₂ OCH ₃	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -C(CH_3)_2 \end{array}$	K
-CH ₂ OCH ₃	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -C-\phi \end{array}$	K
-CH ₂ OCH ₃	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-CH_3 \end{array}$	Na
-CH ₂ OCH ₃	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C-\phi \end{array}$	Na





X	Y	Z
-CH ₂ SCH ₃	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CHCH_3 \end{array}$	Na
$\begin{array}{c} CH_3 \\ \\ -CH_2-C \end{array}$	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -C-(CH_3)_2 \end{array}$	K

例 23

例 3 の一般操作に従って次の化合物を製造することができる



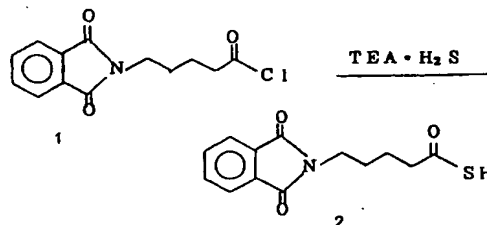
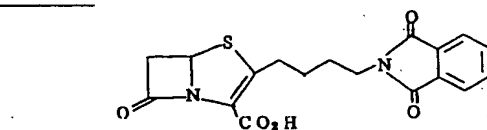
X	Y	Z
-H	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CHCH_3 \end{array}$	Na
-H	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH-\phi \end{array}$	K
-H	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH-C_6H_4OCH_3 \end{array}$	Na
-H	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH-n-C_2H_7 \end{array}$	Na

X	Y	Z
-H	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CF}_3 \end{array}$	Na
-H	$-\text{CH}_2\text{OH}$	Na
-H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
-H	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\phi \end{array}$	Na
-H	$-\text{SCH}_3$	K
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CHCH}_3 \end{array}$	Na
	$-\text{CH}-\phi$	K
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
$-\text{CH}_2\text{O}\phi$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Na
$-\text{CH}_2\text{O}\phi$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}-\phi \end{array}$	K
$-\text{CH}_2\text{O}\phi$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}(\text{CH}_2)_2 \end{array}$	K

例 24

2-(4'-フタルイミド-1'-ブチル)ベネム-3-カ

ルボン酸



ヒドロ硫化トリエチルアミンの溶液〔トリエチルアミン

(8.8 ml, 63.7ミリモル)の塩化メチレン(200 ml)

溶液に H_2S ガスをバブルさせることによりあらかじめ調

製〕に1(ガブリエル Ber. 41, 2010)(10.65

g, 40.2ミリモル)の塩化メチレン(75 ml)溶液を 0° において30分間にわたって滴加した。この混合物を 0°

において15分そして室温において2h撹拌した。有機溶

液を塩化メチレン(125 ml)で希釈し、1NHC1(2×

15 ml)、水(2×15 ml)及びブラインで洗浄した。

 MgSO_4 上乾燥し、溶媒をフラツシユダウンして白色固体

として2、10.5g(100%)を得た。mp: 93~

94 $^\circ$ nmr(CDCl_3) δ 7.5~8(4H, m)、4.47

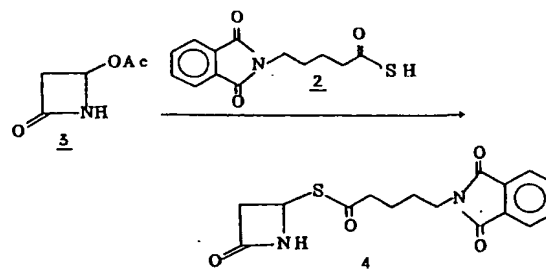
(1H, ブロードS)、3.5~3.9(2H, m)、2.5~

2.9(2H, m)、1.4~1.9(4H, m)。

分析 $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ として計算値: C, 59.29; H,

4.97; N, 5.32; S, 12.17。実験値: C, 58.92;

H, 4.91; N, 5.42; S, 12.51。



1M重曹溶液(11.6 ml)中2(3.04g, 11.6ミリ

モル)の懸濁液を窒素気流中室温において15分間撹拌し

た。それに3(1.5g, 11.6ミリモル)を添加し、得ら

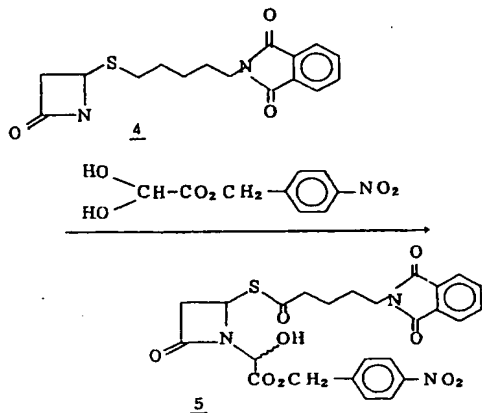
れた混合物を室温において1.5h撹拌した。反応混合物を

水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。有機相を乾燥し、

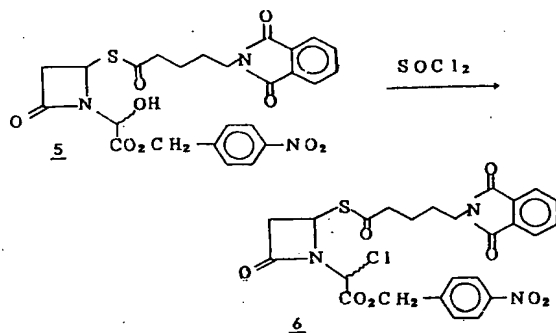
真空蒸発させて固体4、3.82gを得た; mp: 95~

96 $^\circ\text{C}$; ir(CHCl_3) 1775、1710 cm^{-1} 。mr δ 7.8(4H, d, $J=2\text{Hz}$)、7.05(1H, ブロードS)、5.25(1H, dd, $J_{\text{シス}}=5\text{Hz}$, $J_{\text{トランス}}$

=3 Hz)、3.5~3.0(2 H, m)、1.5~2.0(4 H, m) 分析 $C_{16}H_{16}N_2O_4S$ として計算値: C, 57.62; H, 4.85; N, 8.43; S, 9.64。実験値: C, 57.43; H, 4.82; N, 8.44; S, 9.71。



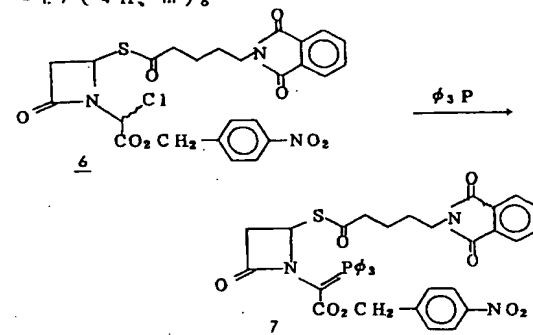
4 (3.0 g, 9.04ミリモル) のベンゼン溶液 (30 ml) 及びグリオキサール p-ニトロベンジル (2.22 g, 9.8ミリモル) を、5 Å 分子ふるいを充填したディーネースタ



アゼテジノングリオキサレート 5 (4.9 g, 9.05ミリモル) を 0℃ において塩化チオニル (15 ml) と 0.5 h として室温において 1 h 処理した。過剰の塩化チオニルをベンゼンと真空共蒸留して黄色シロップとして 6 を得た (5.0 g, 100%) nmr (CDCl₃) δ 8.2 (2 H, d, J=9 Hz)、7.72 (4 H, ブロード s)、7.60 (2 H, d, J=9 Hz)、6.1 (1 H, ブロード s)、5.50~5.85 (1 H, m)、5.32 (2 H, 2 s)、3.4

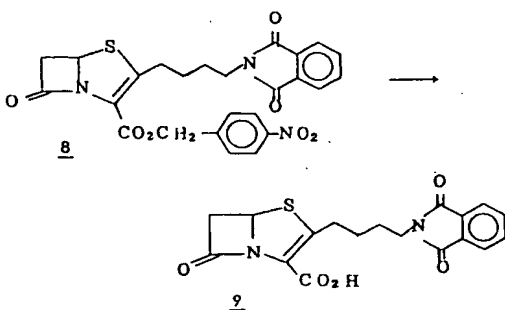
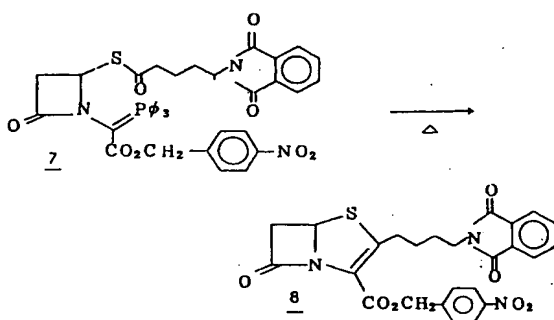
〜4.0 (2 H, m)、3.1~3.3 (1 H, m)、2.8~3.05 (1 H, m)、2.50~2.85 (2 H, m)、1.5~1.9 (4 H, m)。テトラヒドロフラン (85 ml, LAH 上蒸留) 中 6 (2.16 g, 3.88ミリモル) の溶液をトリフェニルホスフィン (1.02 g, 3.88ミリモル) 及び 2,6-ルチジン (5.0 ml, 4.29ミリモル) で 40℃ において 18 h 処理した。この混合物をベンゼン-エーテル 1:1 (30 ml) で希釈し、水、1N HCl、飽和 NaHCO₃、ラインで洗浄

〜4.0 (2 H, m)、3.1~3.3 (1 H, m)、2.8~3.05 (1 H, m)、2.50~2.85 (2 H, m)、1.5~1.9 (4 H, m)。



テトラヒドロフラン (85 ml, LAH 上蒸留) 中 6 (2.16 g, 3.88ミリモル) の溶液をトリフェニルホスフィン (1.02 g, 3.88ミリモル) 及び 2,6-ルチジン (5.0 ml, 4.29ミリモル) で 40℃ において 18 h 処理した。この混合物をベンゼン-エーテル 1:1 (30 ml) で希釈し、水、1N HCl、飽和 NaHCO₃、ラインで洗浄

し、 MgSO_4 上乾燥した。溶媒を蒸発させると暗褐色の油
 が得られた。これをシリカゲル(700g)カラム(ベン
 ゼン-エーテル)を通して粘稠油として7、16.0g
 (53%)を得た。NMR(CDCl_3) δ 8.2 (2H, d,
 $J=9\text{ Hz}$)、7.8 (8H, d, $J=2\text{ Hz}$)、7.52
 (16H, ブロードs)、5.2 (1H, ブロードs)、
 4.78、(1H, 2s)、4.30~4.52 (1H, m)、
 3.5~3.8 (2H, m)、2.8~3.5 (2H, m)、2.1
 ~2.9 (4H, m)、1.5~1.9 (4H, m)



エーテル(2ml)中8(19.6mg)、テトラヒドロフラン
 (4ml)及び水(2ml)中重曹(32mg、0.39ミリモ
 ル)からつくつた2相混合物を珪藻土上30%パラジウム
 (190mg)上バル振とう器中40 psiの H_2 で水素添加
 した。4.5h後セライトパッド上へ過し、パッドを水及び
 テトラヒドロフランで洗浄した。母液及び洗液を合し、有
 機相を分離した。水溶液をエーテルで洗浄し、1N塩酸
 (5×0.4ml)で酸性にし、酢酸エチル(4×2ml)で抽
 出した(各酸の部分の添加後)。有機抽出液をブラインで

トルエン

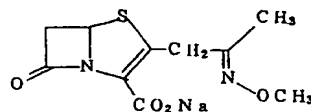
中ホスホラン7(5.0g、6.4ミリ

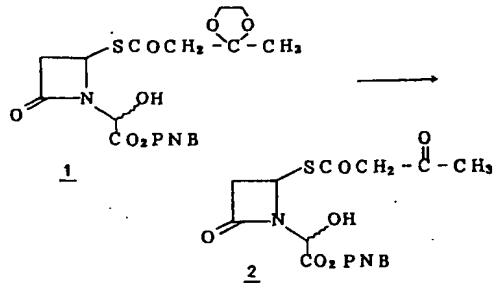
モル)の溶液を3.5h還流した。溶媒を蒸発させて残留物
 を得、これをシリカゲル(100g)カラムを通した。ペ
 ンゼン、次いでエーテルで溶離して油としてエステル8、
 6.00mgを得た。ir(ニート) 1790、1710、
 1520 cm^{-1} nmr(CDCl_3) δ 8.22 (2H, d, J
 $=9\text{ Hz}$)、7.82 (4H, d, $J=2\text{ Hz}$)、7.65
 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$)、5.69 (1H, dd, $J_{\text{シス}}$
 $=4\text{ Hz}$ 、 $J_{\text{トランス}}=2\text{ Hz}$)、5.35 (2H, 2s)、
 4.12 (1H, dd, $J_{\text{ジエム}}=16\text{ Hz}$ 、 $J_{\text{シス}}=4\text{ Hz}$)、
 3.50 (1H, dd, $J_{\text{ジエム}}=16\text{ Hz}$ 、 $J_{\text{トランス}}=$
 2 Hz)、3.1~3.8 (2H, m)、2.5~3.0 (2H, m)、
 1.4~2.0 (4H, m)。

洗浄し、 MgSO_4 上乾燥し、溶媒を蒸発によつて除いて酸
 2、6.7mg(47%)を黄色固体として得た。ir(ヌジ
 ョール) 1775、1705、 1690 cm^{-1} 。nmr
 (DMSO) δ 7.92 (4H, s)、5.71 (1H, dd,
 $J_{\text{シス}}=4\text{ Hz}$ 、 $J_{\text{トランス}}=2\text{ Hz}$)、3.90 (1H,
 dd, $J_{\text{ジエム}}=16\text{ Hz}$ 、 $J_{\text{シス}}=4\text{ Hz}$)、3.47
 (1H, dd, $J_{\text{ジエム}}=16\text{ Hz}$ 、 $J_{\text{トランス}}=2\text{ Hz}$)、
 3.3~4.5 (3H, m)、2.7~3.05 (2H, m)、
 1.5~2.0 (4H, m)。

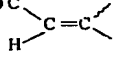
例 25

2-(アセチルメチルオキシム)-ベネム-3-カルボ
 ン酸ナトリウム





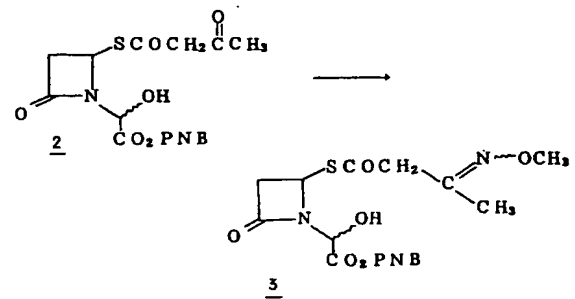
ケタール1 (2.0 g、4.54ミリモル) を0°において95% TFA (20 cc) で15分間処理した。この混合物をブラインで希釈し、塩化メチレン (4×30 cc) で抽出した。塩化メチレン抽出液を水-ブライン (3回) 及びブラインで洗浄し、MgSO₄ 上乾燥した (1.44 g、80%)。

δ (ppm, CDCl₃) 8.27 (2H, d, J=9, Hm芳香族)、8.60 (2H, d, J=9, Ho芳香族)、5.70~5.25 (m, CH₂-PNB, H-C-O, H-4, )、4.75 (1H, bs, OH)、3.76

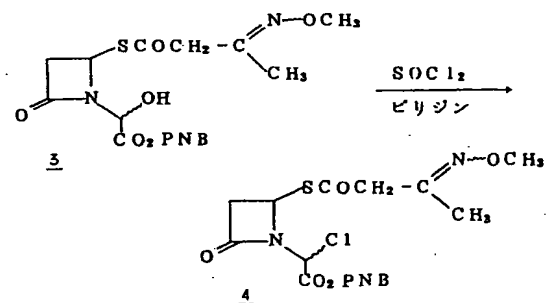
次にこの混合物にトリエチルアミン (3.67 g、0.51 cc、1当量) を滴加した。次に室温において18 h 攪拌した。この反応混合物を塩化メチレンで希釈し、水-ブライン (2回)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上乾燥した (1.52 g、98%)。

δ (ppm, CDCl₃) 8.12 (2H, d, J=8, Hm芳香族)、8.40 (2H, d, J=8, Ho芳香族)、5.50~5.05 (4H, m, CH₂-PNB, H-4, H-C-O)、3.80~3.60 (m, OCH₃, H-3シスの部分, OHの部分)、3.55~7.0 (m, H-3シスの部分, H-3トランス, CH₂CO, OHの部分)、1.97、1.90、1.88 (3H, 3s, CH₃) $\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1770、1750、1690。

(ABqの中心, CH₂-CO)、3.47 (sの部分, dd, J₃₋₄シス=5, H-3)、3.05 (2H, 2dd, J_シエム=15, J₃₋₄トランス=3, H-3)、2.30、2.28 (1.67H, 2s, CH₃)、1.98 (1.33H, s, CH₃) $\nu_{C=O}$ (CHCl₃) 1780、1755、 ν_{NO_2} 1525



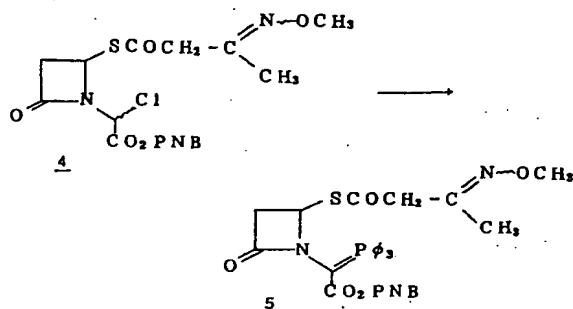
ケトン2 (1.44 g、3.63ミリモル) の塩化メチレン (50 cc) 溶液を窒素気流中0°において塩酸メトキシアミン (3.34 g、1.1当量) で処理した。



アゼチジノン3 (1.52 g、3.57ミリモル) の冷 (-15°) THF (20 cc, LAH上蒸留) 溶液を窒素気流中ピリジン (3.25 g、0.332 cc、4.10ミリモル、1.15当量) 及び塩化チオニル (4.88 g、0.299 cc、4.10ミリモル、1.15当量) で1滴ずつ処理した。この混合物を-15°において15分間攪拌した。固体を濾別し、ベンゼンで洗浄した。得られた溶液を蒸発させた。残留物をベンゼンに取り、炭で処理した (1.2 g、76%)。

δ (ppm, CDCl₃) 8.23 (2H, d, Hm芳香族)、

7.80 (2H, d, H_o芳香族)、6.12、6.08 (1H, 2s, H-C-Cl)、5.75~5.55 (1H, m, H-4)、5.40、5.30 (2H, 2s, CH₂-PNB)、3.95~3.80 (3H, 3s, OCH₃)、3.80~2.95 (4H, m, 2H-3, CH₂-CO)、2.00~1.85 (3H, 4s, CH₃)。ν_{C=O} (CHCl₃) 1790、1765 (シヨルダー)、1700、ν_{NO₂} 1530。



クロロアセチジノン 4 (1.2g、2.70ミリモル) の THF (20cc、LAH蒸留) 溶液 トリフェニルホスフ

ホスホラン 5 (700mg、1.05ミリモル) をトルエン中4.5h還流した。トルエンを蒸発させて残留物を得、これをシリカゲル (1:15比) カラム (4% エーテル-ベンゼン) を通した。結晶性物として 6 が得られた (251mg、62%、mp 116~125)。

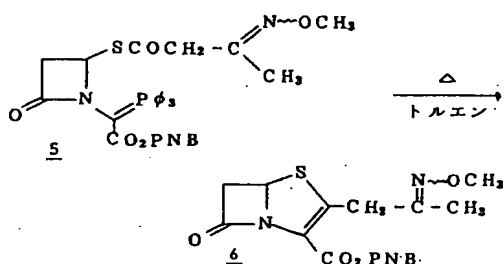
分析 C₁₇H₁₇N₃O₆S として計算値: C, 52.17; H, 4.38; N, 10.74。実験値: C, 51.15; H, 4.18; N, 10.33。

δ (ppm, CDCl₃) 7.70 (2H, d, H_m芳香族)、7.12 (2H, d, H_o芳香族)、5.00 (2H, s, CH₂PNB)、4.85 (1H, m, H-5)、3.75~2.70 (7H, m, CH₂O, CH₂, H-6)、1.77、1.72、1.65 (3H, s, CH₃)。ν_{C=O} (CHCl₃) 1787、1742、1705、ν_{NO₂} 1530。

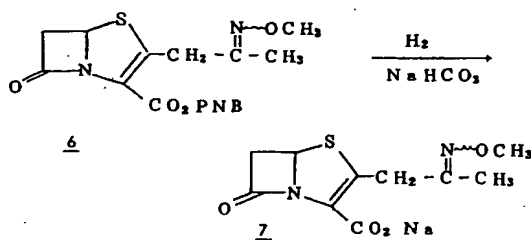
UV (EtOH) λ_{max} 318 (ε=8420)、262

イン (1.06g、4.05ミリモル、1.5当量) 及び2,6-ルチジン (318mg、0.346cc、2.97ミリモル、1.1当量) で処理した。この混合物を窒素気流中室温において4日間攪拌した。それを酢酸エチルで希釈し、2%水性HCl、水、2%水性NaHCO₃、水及びブラインで洗浄した。次にこの溶液をMgSO₄上乾燥し、溶媒を蒸発させた。粗 5 をシリカゲル (10倍の重量) カラム上精製した (酢酸エチル、770mg、45%)。

ν_{C=O} (CHCl₃) 1755、1695、ν 1630~1610、ν_{NO₂} 1525。



(ε=12539)。



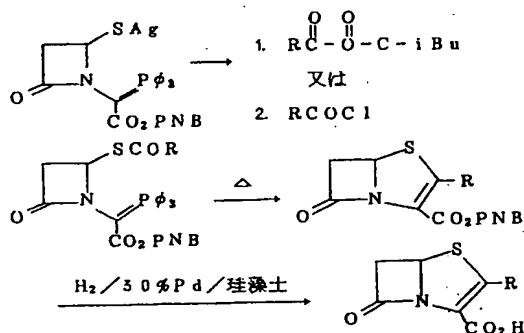
THF (20cc) 中エステル 6 (151mg、0.386ミリモル)、エーテル (40cc) 及び水 (20cc) 中 NaHCO₃ (32mg、0.381ミリモル) の混合物をバール水素添加器中3h 35 psi のH₂で振とうした。触媒としてセライト上30% Pd (200mg) を使用した。触媒を濾別し、水及びエーテルで洗浄した。得られた水性混合物をエーテル (3×60cc) で洗浄し、凍結乾燥した (32mg、30%)。

δ (ppm, DMSO) 5.50 (m, H-5)、3.75 (s,

OCH₃), 0.77 (s, CH₃). $\nu_{C=O}$ (ヌジヨールムル)
1770, 1600, 1400. UV (H₂O) λ_{max} 300
(ϵ = 2800), 255 (ϵ = 2400).

例 2-6

1-(p-ニトロベンジロキシカルボニルメチルトリフ
エニルホスホラニル)-4-(銀メルカプチジル)-2-
アゼチジノンの適当なアシル化剤を用いるアシル化、次い
で環化及び脱保護工程によつて次の2-ベネム化合物を製
造することができる。一般反応図式を下に示す：



変法1に対し： $RCO_2H + iBuCOC1$ 使用

変法2に対し： $HCl + PCl_5 + RCO_2H$ 使用

アシル化剤	方法	生成物
$\phi CH_2OCONH-(CH_2)_4-CO_2H$	1	2-(4-アミノブチル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_3}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノエチル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_2CH_3}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノプロピル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_3}{CH}-CH_2CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノ-2-メチルプロピル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{\phi}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノベンジル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_2\phi}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノ-2-フェニルエチル)ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_2OCH_2\phi-NO_2-P}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_2CO_2\phi-NO_2-P}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノ-2-カルボキシエチル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_2CONH_2}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノ-2-カルバモイルエチル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_2CH_2SCH_3}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1-アミノ-3-メチルチオプロピル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{(CH_2)_4NHCO_2CH_2\phi}{CH}-CO_2H$ (D及びL共)	1	2-(1,5-ジアミノベンチル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_3}{CH}-CO_2H$	1	2-[(メチルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_3}{CH}-CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[2-(メチルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_3}{CH}-CH_2CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[3-(メチルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
$\phi CH_2OCONH-\overset{CH_3}{CH}-CH_2CH_2CH_2CO_2H$	2	2-[4-(メチルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{C_2H_5}{CH}-CH_2CO_2H$	1	2-[(エチルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{C_2H_5}{CH}-CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[2-(エチルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{C_2H_5}{CH}-CH_2CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[3-(エチルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{C_2H_5}{CH}-CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[4-(エチルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{\phi}{CH}-CH_2CO_2H$	1	2-[(フェニルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{\phi}{CH}-CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[2-(フェニルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{\phi}{CH}-CH_2CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[3-(フェニルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi CH_2OCONH-\overset{\phi}{CH}-CH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$	1	2-[4-(フェニルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸









アシル化剤	方法	生成物	アシル化剤	方法	生成物
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(アセチルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	2-[(グリシナミド) メチル] 1	ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(アセチルアミノ) エチル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-[(グリシナミド) エチル] ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(アセチルアミノ) プロピル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(グリシナミド) プロピル] ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(アセチルアミノ) ブチル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(グリシナミド) ブチル] ベネム-3-カルボン酸
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(ベンゾイルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(ウレイドメチル) ベネム-3-カルボン酸
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(ベンゾイルアミノ) エチル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(2-ウレイドエチル) ベネム-3-カルボン酸
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(ベンゾイルアミノ) プロピル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(3-ウレイドプロピル) ベネム-3-カルボン酸
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(ベンゾイルアミノ) ブチル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{H}_2\text{NCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(4-ウレイドブチル) ベネム-3-カルボン酸
			$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(メチルカルバモイルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸

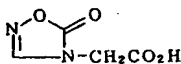
アシル化剤	方法	生成物	アシル化剤	方法	生成物
$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(メチルカルバモイルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(アセチルカルバモイルアミノ) エチル] ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(メチルカルバモイルアミノ) プロピル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(アセチルカルバモイルアミノ) プロピル] ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(メチルカルバモイルアミノ) ブチル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(アセチルカルバモイルアミノ) ブチル] ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(フェニルカルバモイルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CONHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(ベンゾイルカルバモイルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(フェニルカルバモイルアミノ) エチル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(ベンゾイルカルバモイルアミノ) エチル] ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(フェニルカルバモイルアミノ) プロピル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(ベンゾイルカルバモイルアミノ) プロピル] ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(フェニルカルバモイルアミノ) ブチル] ベネム-3-カルボン酸	$\phi\text{CONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(ベンゾイルカルバモイルアミノ) ブチル] ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{CONHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(アセチルカルバモイルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸	$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(カルボメトキシカルバモイルアミノ) メチル] ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(カルボメトキシカルバモイルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(カルボメトキシカルバモイルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(カルボメトキシカルバモイルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニルカルバモイルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニルカルバモイルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニルカルバモイルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHCONHCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニルカルバモイルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
$\phi\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(ベンゼンスルホニルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{H}_3\text{CNHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(N-メチルチオカルバモイルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{H}_3\text{CNHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(N-メチルチオカルバモイルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{H}_3\text{CNHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(N-メチルチオカルバモイルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(N-フェニルチオカルバモイルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(N-フェニルチオカルバモイルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(N-フェニルチオカルバモイルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{NHCCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(N-フェニルチオカルバモイルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸

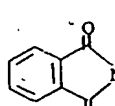
アシル化剤	方法	生成物
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(メチルチオチオカルボニルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(メチルチオチオカルボニルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(メチルチオチオカルボニルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{S}_2\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(メチルチオチオカルボニルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(メタンスルホニルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(メタンスルホニルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[3-(メタンスルホニルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
$\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[4-(メタンスルホニルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[2-(グアニルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2-[2-(グアニルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2-[3-(グアニルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
 $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2-[4-(グアニルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
 $\text{N-CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2-[2-(アセチミドイルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2-[2-(アセチミドイルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2-[3-(アセチミドイルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$		2-[4-(アセチミドイルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
	1	2-[(ホルムイミドイルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
# -CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[2-(ホルムイミドイルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
# -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[3-(ホルムイミドイルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
# -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[4-(ホルムイミドイルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
O ₂ NCH ₂ CO ₂ H	1	2-[(ヒドロキシアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
O ₂ NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[2-(ヒドロキシアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
O ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[3-(ヒドロキシアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₃	* 1	2-[(メトキシアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 1	2-[2-(メトキシアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 1	2-[3-(メトキシアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 1	2-[4-(メトキシアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[(ヒドラジノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[2-(ヒドラジノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[3-(ヒドラジノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[4-(ヒドラジノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)N(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[(2,2-ジメチルヒドラジノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)N(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[2-(2,2-ジメチルヒドラジノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)N(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[3-(2,2-ジメチルヒドラジノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₃ Si(CH ₂) ₂ OC(=O)N(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[4-(2,2-ジメチルヒドラジノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHNHCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[(2-アセチルヒドラジノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[2-(2-アセチルヒドラジノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[3-(2-アセチルヒドラジノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHNHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	* 2	2-[4-(2-アセチルヒドラジノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	2	2-[(ジメチルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	2	2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	2	2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	2	2-[4-(ジメチルアミノ)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[(N-メチルアセトアミド)メチル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[2-(N-メチルアセトアミド)エチル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[3-(N-メチルアセトアミド)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
CH ₃ CONHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	1	2-[4-(N-メチルアセトアミド)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
	1	2-[(フタルイミド)メチル]ベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
	1	2-[2-(フタルイミド)エチル]ベネム-3-カルボン酸
	1	2-[3-(フタルイミド)プロピル]ベネム-3-カルボン酸
	1	2-[4-(フタルイミド)ブチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(2-アミノエトキシ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(2-アミノエチルチオ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\phi)\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[(2-アミノエチルアミノ)メチル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[N-(2-アミノエチル)-N-メチルアミノ]メチルベネム-3-カルボン酸

アシル化剤	方法	生成物
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(p-アミノベンジル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(o-アミノベンジル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(p-アミノフェニル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(m-アミノフェニル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	2-(o-アミノフェニル)ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[p-(アミノメチル)フェニル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[m-(アミノメチル)フェニル]ベネム-3-カルボン酸
$\phi\text{CH}_2\text{OCONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1	2-[o-(アミノメチル)フェニル]ベネム-3-カルボン酸

* アゼチジノン中PNBの代りにトリメチルシリルエチルを使用し、F⁻により脱保護する。

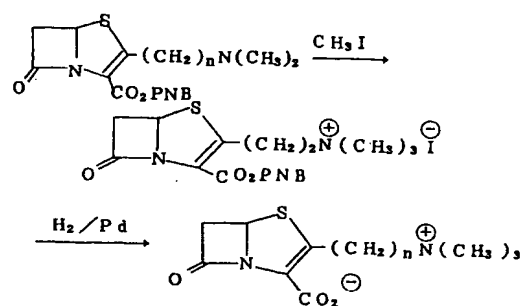
例 27

トリエチルアミン塩として下に表示した2-ベネム生成物を、0°においてCH₂Cl₂溶液として(CH₃)₃N⁺・SO₃⁻で処理する。1-ブタノール中2-エチルヘキサン酸ナトリウムを反応溶液に添加するとジナトリウム塩として示した生成物が沈殿する。

出発物質	生成物
実験A n = 1	A n = 1
実験B n = 2	B n = 2
実験C n = 3	C n = 3
実験D n = 4	D n = 4

例 28

次の2-ベネム生成物を次の操作によつて示された出発物質から製造することができる。

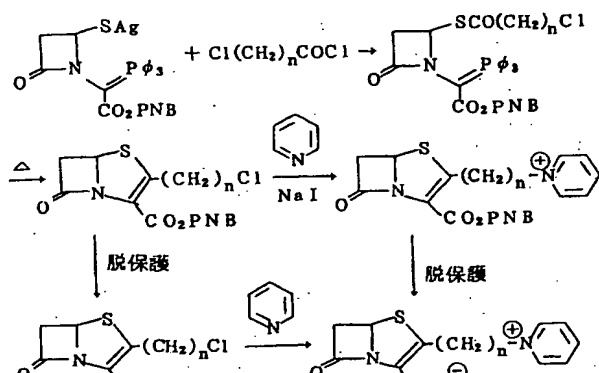


出発物質	生成物
実験A n = 1	A n = 1
実験B n = 2	B n = 2
実験C n = 3	C n = 3
実験D n = 4	D n = 4

例 29

次の2-ペネム生成物を次の操作によつて示された出発

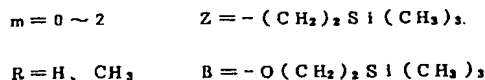
物質から製造することができる。



出発物質

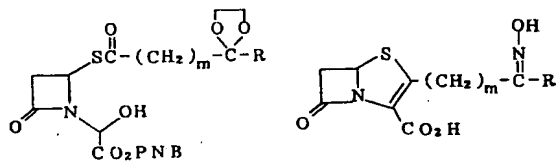
生成物

実験 A	n = 1	A	n = 1
実験 B	n = 2	B	n = 2
実験 C	n = 3	C	n = 3



出発物質

生成物



実験 A	R = H, m = 0	A	R = H, m = 0
実験 B	R = H, m = 1	B	R = H, m = 1
実験 C	R = H, m = 2	C	R = H, m = 2
実験 D	R = CH ₃ , m = 0	D	R = CH ₃ , m = 0
実験 E	R = CH ₃ , m = 1	E	R = CH ₃ , m = 1
実験 F	R = CH ₃ , m = 2	F	R = CH ₃ , m = 2

上の操作においてそこで使用された $\text{H}_2\text{NO}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$
 の代りに H_2NOCH_3 を使用すると次の生成物を生じる。

実験 D

n = 4

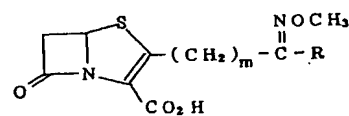
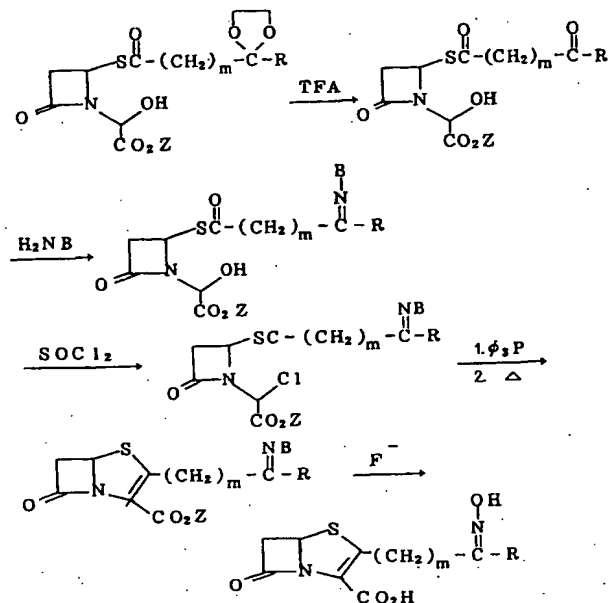
D

n = 4

例 30

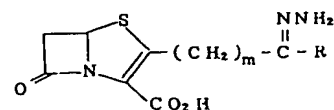
次の2-ペネム生成物を次の操作によつて示された出発

物質から製造することができる。



実験 A	m = 0, R = H
実験 B	m = 1, R = H
実験 C	m = 2, R = H
実験 D	m = 0, R = CH ₃
実験 E	m = 1, R = CH ₃
実験 F	m = 2, R = CH ₃

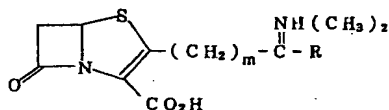
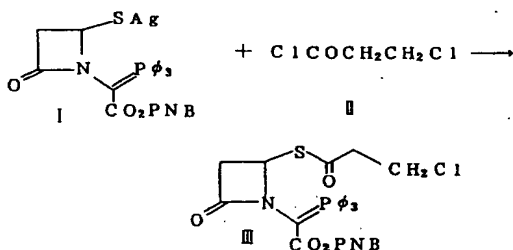
上の操作においてそこで使用された $\text{H}_2\text{NO}(\text{CH}_2)_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$
 の代りに $(\text{CH}_3)_3\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{OCONHNH}_2$ を使用すると次
 の生成物を生じる



実験 A	m = 0, R = H
------	--------------

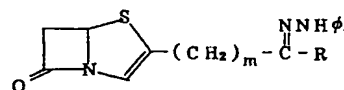
実験B $m=1, R=H$ 実験C $m=2, R=H$ 実験D $m=0, R=CH_3$ 実験E $m=1, R=CH_3$ 実験F $m=2, R=CH_3$

上の操作においてそこで使用された $H_2NO(CH_2)_2Si(CH_3)_3$ の代わりに $(CH_3)_2NNH_2$ を使用すると次の生成物を生じる。

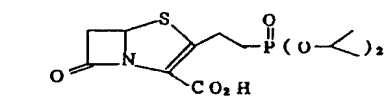
実験A $m=0, R=H$ 実験B $m=1, R=H$ 実験C $m=2, R=H$ 実験D $m=0, R=CH_3$ 実験E $m=1, R=CH_3$ 実験F $m=2, R=CH_3$ 

塩化メチレン (30 ml) 中 I (1.1 g、1.6 ミリモル) 及び II (0.16 ml、1.6 ミリモル) の溶液を氷浴中冷却し、塩化メチレン中ピリジンの 1M 溶液 (1.7 ml、1.7 ミリモル) で 1 滴ずつ処理した。得られた反応混合物を室温において 1 h 攪拌し、セライト上ろ過し、塩化メチレンで洗浄した。ろ液及び洗液を合し、1N HCl (5 ml)、水 (5 ml)、1N NaHCO₃ (5 ml) 及びブラインで順次洗浄し、次に乾燥 (MgSO₄)、真空蒸発させて無晶形の固体として III 900 mg (87%) を得た。更に精製することなく次の工程中使用した。IR (CHCl₃) 1755、1690 cm⁻¹。

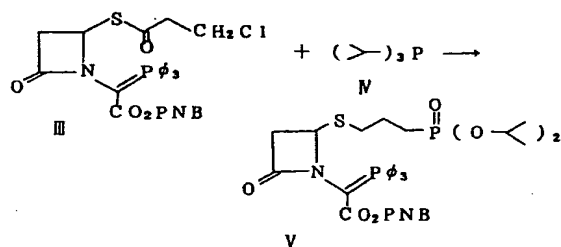
上の操作においてそこで使用された $H_2NO(CH_2)_2Si(CH_3)_3$ の代わりに $(CH_3)_2Si(CH_2)_2OCON-NH_2$ を使用すると次の生成物を生じる。

実験A $m=9, R=H$ 実験B $m=1, R=H$ 実験C $m=2, R=H$ 実験D $m=0, R=CH_3$ 実験E $m=1, R=CH_3$ 実験F $m=2, R=CH_3$

例 31

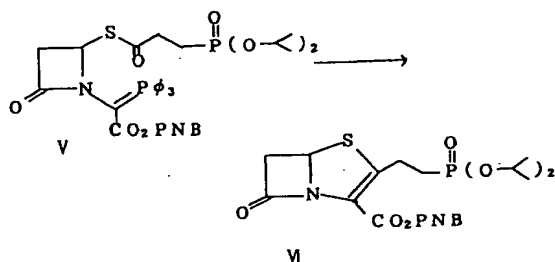


NMR (CDCl₃) δ 8.22 (2H, d, J=9 Hz)、7.55 (1.5H, m)、6.72 (2H, d, J=9 Hz)、5.7 (1H, m)、5.0 (2H, 2s)、3.55 (2H, 2s)、2.8 (4H, m)。



III (1.3 g、2 ミリモル) 及び IV (0.65 ml、3 ミリモル) の混合物を 80℃において 4 h 加熱した。反応混合物を塩化メチレン (10 ml) で希釈し、水洗した (2×5 ml)、有機層を乾燥し (MgSO₄)、真空蒸発させて V、1.4 g (90%) を無晶形の固体として得た。更に精製することなく次の工程中使用した。IR (CHCl₃) 1755、

1690 cm^{-1} 。NMR(CDCl_3) δ 8.25 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.55 (15H, m), 6.8 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 5.7 (1H, m), 5.1 (2H, 2s), 4.72 (2H, dq, $J=12\text{ Hz}$, $J=6\text{ Hz}$), 2.6 (4H, m), 1.4 (6H, s), 1.28 (6H, s)。



トルエン (60 ml) 中 V (1.6 g, 2.06 ミリモル) の溶液を 5 h 加熱還流した。

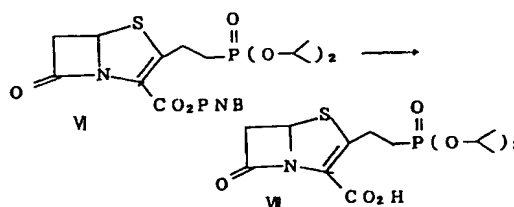
溶媒を真空蒸発させ、残留油をシリカゲルカラム (30 g) 上クロマトグラフ処理した。ベンゼン次いでエーテルで溶離すると最初非極性が除かれ、次に酢酸エチルによ

テトラヒドロフラン (8 ml) 及びエーテル (4 ml) 中 V (200 mg, 0.4 ミリモル) の溶液に重曹 (34 mg, 0.4 ミリモル)、水 (4 ml) 及び 30% Pd/セライト (200 mg) を添加し、次いで 40 psi において 2 h 水素添加した。この混合物を濾過し、層を分離した。水相を、塩化メチレンで洗浄 (2 × 5 ml) 後、水で冷却し、1N HCl (1 ml) で酸性にし、クロロホルム (5 × 5 ml) で抽出した。有機抽出液を乾燥 (MgSO_4) し、真空蒸発させて VI, 76 mg (52%) を、油として得た。IR(CHCl_3) 1790, 1710 cm^{-1} 。NMR(CDCl_3) δ 9.5 (1H, ws), 5.65 (1H, dd, $J_{\text{トランス}}=4\text{ Hz}$, $J_{\text{シス}}=2\text{ Hz}$), 4.72 (2H, dq, $J=12\text{ Hz}$, $J=6\text{ Hz}$), 4.2~5.1 (2H, m), 3.4~4.1 (2H, m), 2.7~3.4 (2H, m), 1.35 (6H, s), 1.25 (6H, s)。

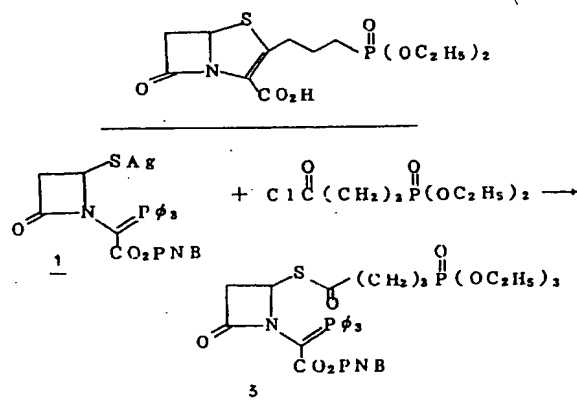
り VI, 620 mg (62%) を白色固体, mp: 83~84°C

(エーテルから) として得られた。

IR(CHCl_3) 1790, 1710 cm^{-1} 。NMR(CDCl_3) δ 8.2 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.6 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.5 (2H, s), 5.65 (1H, dd, $J_{\text{トランス}}=4\text{ Hz}$, $J_{\text{シス}}=2\text{ Hz}$), 5.22 (2H, 2s), 4.75 (2H, dq, $J=12\text{ Hz}$, $J=6\text{ Hz}$), 3.85 (1H, dd, $J_{\text{シス}}=15\text{ Hz}$, $J_{\text{トランス}}=4\text{ Hz}$), 3.5 (1H, dd, $J_{\text{シス}}=15\text{ Hz}$, $J_{\text{シス}}=2\text{ Hz}$), 2.8~3.3 (2H, m), 1.4 (6H, s), 1.28 (6H, s)。

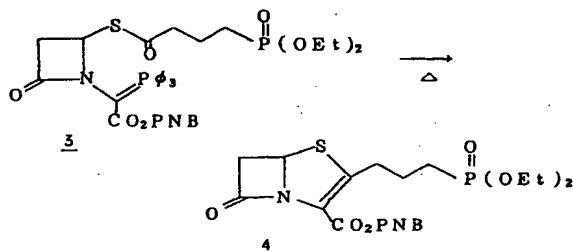


例 32



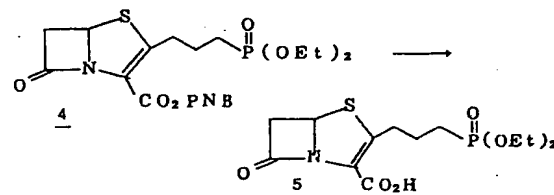
CH_2Cl_2 (15 ml) 中 1 (1.324 g, 2 ミリモル) 及び 2 (0.54 g, 2.2 ミリモル、粗) の混合物に冷却下 1 M 溶液ピリジン/ CH_2Cl_2 (2.2 ml, 2.2 ミリモル) を滴加した。この混合物を rt において 1 h 攪拌し、セライト上濾過した。濾液を 0.5 N HCl, H_2O , 0.5 M NaHCO_3 及びブラインで順次洗浄した。それを乾燥 (MgSO_4) し、

セライト炭上へ過して、蒸発乾固後油 0.9 g を得た。油を SiO_2 (10% H_2O) 上クロマトグラフ処理し、酢酸エチルで溶離して 3、0.5 g (32.8%) を得た。NMR δ (ppm, CDCl_3) 7.0~8.4 (m, 19H), 4.8~5.8 (3H, m), 4.1 (4H, q), 3.3~4.2 (2H, m), 2.7 (2H, m), 1.9 (2H, m), 1.3 (6H, t)。



トルエン (35 ml) 中 3 (0.4 g, 0.52 ミリモル) を 4 h 還流し、蒸発乾固させて油を得、これは、3、4 及び $\phi_3\text{P}=\text{O}$ を含有していた。これを SiO_2 (10% H_2O) 上

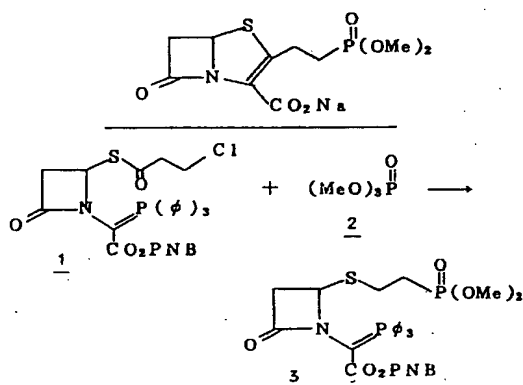
クロマトグラフ処理し、EtOAc で溶離して純 4、0.1 g、次いで 3 及び 4、0.15 g を得た。NMR δ (ppm, CDCl_3) 8.3 (2H, d), 7.67 (2H, d), 5.7 (H, q), 5.33 (2H, d), 4.2 (4H, q), 3.85 (H, q), 3.4 (H, q), 2.9 (2H, m), 1.9 (2H, m), 1.3 (6H, t)。IR (ニート) 1790 cm^{-1} (β -ラクタム) 1710 cm^{-1} (エステル)。



THF (10 ml)、エーテル (5 ml) 及び水 (5 ml) 中 4 (0.1 g, 0.207 ミリモル)、30% Pd/セライト (0.1 g) 及び NaHCO_3 (17 mg, 0.207 ミリモル) の混合物を 40 psi の初圧において 2 h 水素添加した。

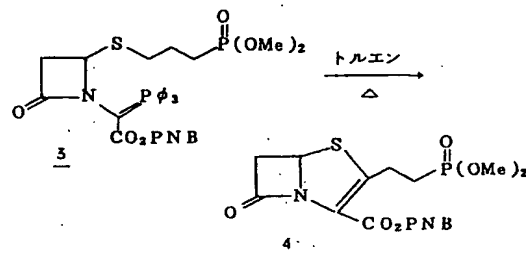
セライト上へ過し、層を分離した。塩基性水層を酢酸エチルでよく洗浄し、1N HCl で酸性にした。それを CH_2Cl_2 で抽出し、乾燥 (MgSO_4) した。 CH_2Cl_2 溶液を蒸発させて 5、4.8 mg (66.5%) を得た。IR スペクトル δ 1790 (β -ラクタム) δ 1700 ($-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$)。

例 33



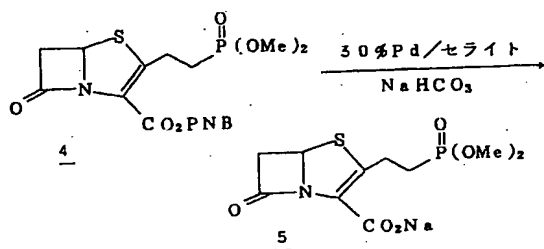
CH_2Cl_2 (3 ml) 中 1 (1.07 g, 1.66 ミリモル) 及び 2 (0.42 g, 3 ミリモル) の混合物を 80° において

5 h 加熱した。この粗油を SiO_2 (3% H_2O) 上クロマトグラフ処理し、エーテル、エーテル-酢酸エチル (1:1) 及び酢酸エチル:5% EtOH で溶離して 3、1.0 g (82%) を得た。放置すると油が結晶化し、mp (エーテル) $138\sim 40^\circ$ 。NMR δ (ppm, CDCl_3) 8.2 (2H, d), 7.0~8.0 (17H, m), 4.6~5.5 (3H, m), 3.8 (3H, s), 3.6 (3H, s), 1.5~3.5 (6H, m)。

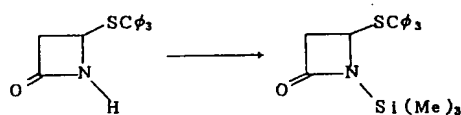


トルエン (30 ml) 中 3 (0.5 g, 0.69 ミリモル) を 4 h 還流した。蒸発乾固し、 SiO_2 (3% H_2O) 上クロ

マトグラフ処理し、 $\text{Et}_2\text{O}:\text{EtOAc}$ (1:1) 次いで
 $\text{EtOAc}:\text{10\% EtOH}$ で溶離して4、0.187 (5.8
 %)を得た。NMR δ (ppm, CDCl_3) 8.25 (2H,
 d)、7.6 (2H, d)、5.65 (H, q)、5.3 (2H,
 d)、3.8 (3H, s)、3.6 (3H, s)、2.7~3.6
 (2H, m)、1.5~2.5 (4H, m)。



THF (5 ml)、 Et_2O (2.5 ml) 及び水 (2.5 ml) 中
 4 (50 mg、0.112 ミリモル)、 NaHCO_3 (9.125
 mg) 及び 30% Pd/セライト (50 mg) を 40 psi の
 初圧において水素添加した (2 h)。それをセライト上へ



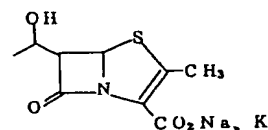
ジクロロメタン (20 ml) 中 4-トリチルチオ-2-ア
 ゼチジノン (34.5 mg、1 ミリモル)、1,1,1,3,3,3-ヘ
 キサメチルシラザン (80 mg、0.5 ミリモル) 及びクロロ
 トリメチルシラン (55 mg、0.5 ミリモル) の溶液を 18
 h 加熱還流した。反応混合物を濃縮すると実質的に純粋な
 標題の化合物が残った。 δ (ppm, CDCl_3): 7.32
 (1.5H, m, 芳香族)、4.22 (1H, dd, H-4)、
 2.67 (1H, dd, J=4.1, J=1.6, H-3)、
 2.22 (1H, dd, J=2.2, J=1.6, H-3)、
 0.3 (9H, s, CH_3)。

2. 1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-トリチル
 チオ-2-アゼチジノン

過し、層を分離した。塩基性水層を EtOAc でよく洗浄し、
 高真空下凍結乾燥して5、2.8 mg (7.5.9%) を得た (吸
 湿度)。IR (KBr) 1770 cm^{-1} (β -ラクタム)
 1610 cm^{-1} ($-\text{COO}^-$)。

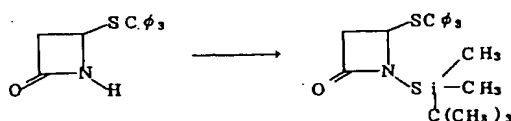
例 34

(1'R, 5R, 6R) 及び (1'S, 5S, 6S) 6-(1'-
 ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルペネム-3-カル
 ボン酸 (異性体 D) (合成中程に 6-置換分を導入する最
 も好適な方法を例示する)



A. 4-トリチルチオ-2-アゼチジノン中間体の製造

1. 1-(トリメチルシリル)-4-トリチルチオ-2
 -アゼチジノン

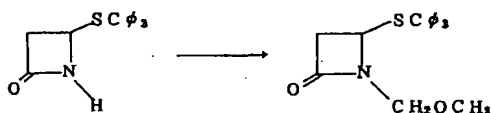


DMF (35 ml) 中 4-トリチルチオ-2-アゼチジ
 ノン (3.5 g、10.1 ミリモル) 及びクロロ-t-ブチルジ
 メチルシラン (1.68 g、12.7 ミリモル) の溶液に冷却
 (0°) 及び攪拌下にトリエチルアミン (1.62 ml、11.6
 ミリモル) を 5 分間に滴加した。反応混合物を室温におい
 て 18 h 攪拌し、水 (250 ml) 及びエーテル (200 ml)
 で希釈した。有機相を水 (3×50 ml) で洗浄し、乾燥し、
 濃縮すると油 (4.33 g) が残った。ペンタンから晶出さ
 せて全部で 4.1 g (6.9%) の標題の化合物を白色固体、
 mp $113\sim 4^\circ$ を得た。 δ (ppm, CDCl_3): 7.45
 (1.5H, m, 芳香族)、4.2 (1H, dd, H-4)、
 2.63 (1H, dd, J=4, J=1.6, H-3)、2.13

(1 H, dd, $J=2$, $J=16$, H-3), 1.0 (9 H, s, t-Bu), 0.55 (6 H, s, Me). $\nu_{C=O}$ 1735 cm^{-1} . 分析 $C_{28}H_{33}NOSSi$ として計算値: C, 73.15; H, 7.24; N, 3.05; S, 6.97%. 実験値: C, 73.27; H, 7.32; N, 2.97; S, 6.94%.

3. 1-メトキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

チジノン



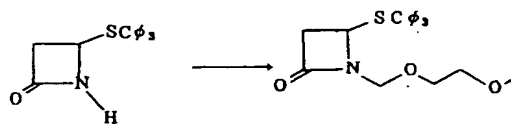
-15°Cに保つたTHF (10 ml) 中水素化ナトリウム (市販50%200 mg, 4.1ミリモル、ペンタンで洗浄) の懸濁液によく撹拌しながらTHF (10 ml) 中4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (1.38 g, 4.0ミリモル)

ブチルアンモニウム (322 mg, 1ミリモル) 及びカセイカリ (85%, 70 mg, 1.1ミリモル) の懸濁液にけいし撹拌下に4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (345 mg, 1ミリモル) 及び塩化メトキシエトキシメチルを添加した。この混合物を室温において2 h 撹拌し、溶媒を蒸発させ、残留物を水と酢酸エチルとの間に分配した。乾燥した有機相を濃縮すると油が残った (415 mg)。シリカゲル上カラムクロマトグラフィー、エーテル (5%) -ジクロロメタンで溶して標題の化合物を油として得た (206 mg, 48%)。 δ (ppm, $CDCl_3$): 7.30 (15 H, m, 芳香族), 4.57 (2 H, AB四重線, $N-CH_2O$), 4.46 (1 H, dd, H-4), 3.50 (4 H, s, OCH_2CH_2O), 3.30 (3 H, s, CH_3), 2.75 (2 H, m, H-3)。

5. 1-(2'-テトラヒドロピラニル)-4-トリチル

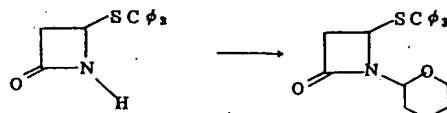
の溶液を添加した。メタノール (15 滴) を添加し、混合物を-15°Cにおいて0.5 h 撹拌した。臭化キシメチル (0.58 g, 4.6ミリモル) を添加し、混合物を2 h 撹拌し、エーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮すると油 (1.72 g) が残った。ペンタンから晶出させて白色固体 (1.41 g) mp 72~76を得た。 δ (ppm, $CDCl_3$): 7.3 (15 H, m, 芳香族), 4.4 (3 H, m, NCH_2O 及び H-4), 3.22 (3 H, s, CH_3), 2.76 (2 H, m, H-3)。

4. 1-(メトキシエトキシメチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



5°Cに冷却したジクロロメタン (10 ml) 中臭化テトラ

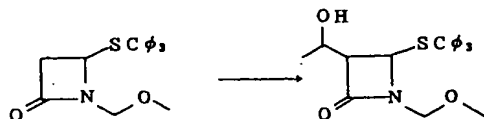
チオ-2-アゼチジノン



-78°Cに保つたTHF中4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (863 mg, 2.5ミリモル) の溶液にn-ブチリチウム (1.6 M, 1.6 ml, 2.56ミリモル) を滴加した。15分間撹拌後、2-クロロテトラヒドロピラン (5.60 mg, 4.7ミリモル) を添加し、反応混合物を1.5 hで室温にした。この反応液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮すると油 (635 mg) が残った。シリカゲル上カラムクロマトグラフィー、ジクロロメタン-エーテルで溶離して少量の出発物質が混在している異性体の標題の化合物を得た。 δ (ppm, $CDCl_3$): 7.28 (15 H, m, 芳香族), 4.4 (H, dd, H-4),

2.9~2.2 (2H, m, H-3), 4.1~3.2 及び 2.2~0.7 (テトラヒドロピラニル)。

B. 3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-メトキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



a) (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 異性体 (異性体 c)

リチウムジイソプロピルアミドの溶液を、THF (5 ml) 中 -78°C において n-ブチルリチウム (1.6 M, 1.0 ml, 1.6 ミリモル) 及びジイソプロピルアミン (0.25 ml, 1.84 ミリモル) から調製した。30 分後 THF (6 ml) 中 1-メトキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (491 mg, 1.42 ミリモル) の溶液を滴加し、次の

液を、-78°C において乾燥エーテル (3 ml) 中ブチルリチウムヘキサン中 2.52 M 溶液 (0.191 ml, 0.482 ミリモル) 及びジイソプロピルアミン (0.067 ml, 0.482 ミリモル) から調製した。20 分後、乾燥エーテル (1 ml) 及び乾燥 THF (1 ml) の混合物中 1-メトキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (0.171 g, 0.439 ミリモル) の溶液を滴加し、得られた透明溶液を -78°C において 15 分間攪拌した。次にフッ化テトラブチルアンモニウム (THF 中 0.5 M 溶液 0.96 ml, 0.48 ミリモル) を添加した。沈殿が生成し、わずかに桃色が発生した。-78°C において 5 分後、反応混合物を新たに蒸留したアセトアルデヒド (0.2 ml, 過剰) で急冷し、攪拌を更に 15 分間継続した。塩化アンモニの飽和溶液を添加し、酢酸エチル (2×25 ml) で抽出することによって仕上げを行なった。有機相を合してブラインで洗浄し、無水

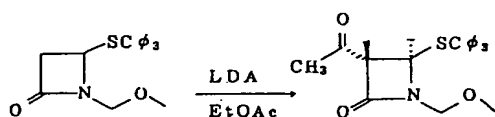
で、20 分後、水 (30 ml) を添加した。この混合物を 2% HCl で pH 3 とし、酢酸エチル (5×20 ml) で抽出した。有機相を合してブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮すると油が残り、これはエーテルでつぶすと結晶化した: 440 mg, 80%, mp 188.5~9°C; ¹Hmr (CDCl₃) δ: 7.3~ (1.5 H, m, 芳香族), 4.37 (2 H, ABq, N-CH₂O), 4.32 (1 H, d, J=2, H-4), 3.17 (3 H, s, OCH₃), 3.32~2.70 (2 H, m, H-3 及び H-5), 並びに 1.12 ppm (3 H, d, J=7, CH₃); 分析 C₂₆H₂₇NO₃S として計算値: C, 72.02; H, 6.28; N, 3.23; S, 7.39; 実験値: C, 71.99; H, 6.02; N, 3.21; S, 7.40%。

b) (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 及び (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) (異性体 C 及び B) リチウムイソプロピルアミド (0.482 ミリモル) の溶

融酸マグネシウム上乾燥した。真空中溶媒を蒸発させると油 (0.228 g) を得、これをシリカゲル 10 g 上クロマトグラフ処理した。ベンゼン及び酢酸エチル (6:4) によつて蒸留及び 2 種の異性体の混合物 0.106 g (62% の回収) を得、これを厚い層のプレート上クロマトグラフ処理した (同じ溶媒系)。高い Rf をもつアルコール (0.033 g, 17%) は、上の異性体 (異性体 C) と同一であつた: mp 188.5~189°C (エーテル-ジクロロメタン); 低い Rf をもつアルコール (0.030 g, 16%) (異性体 B) は、油として得られ、これはヘキサンから結晶化させるのが困難であつた: mp 94~95°C, ir (CH₂Cl₂) ν_{max}: 3600 (OH), 1760 cm⁻¹ (C=O); ¹Hmr (CDCl₃) δ 6.9~7.5 (1.5 H, m, 芳香族), 4.2 (2 H, ABq の中心, J=11.5, CH₂-O-CH₃), 4.28 (1 H, d, J=2.0, 4-H), 3.65 (1 H,

ブロード六重線の中心、H-1'), 3.3 (1H, dd, $J_{3,4}$, トランス = 2.5, $J_{3,1'} = 5.5$, H₃), 3.15 (3H, s, O-CH₃), 1.55 (1H, ブロード s, OH-1'), 1.05 (3H, d, $J = 6.5$, H-2'); 分析 C₂₆H₂₇NO₃S として計算値: C, 72.02; H, 6.28; N, 3.23; S, 7.39; 実験値: C, 71.77; H, 6.36; N, 3.15; S, 7.43%。

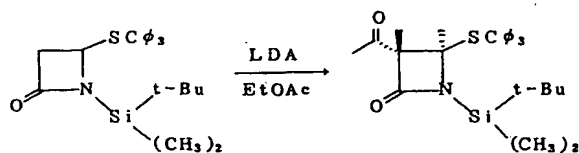
C. トランス3-アセチル-1-メトキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの製造



リチウムイソプロピルアミドを、窒素気流中-78℃において常法によりジイソプロピルアミン (0.34 ml, 2.4 ミリモル) 及び THF (3 ml) 中 n-ブチルリチウム (ヘ

CH₃); $\text{ir } \nu_{\text{max}}: 1770, 1710 \text{ cm}^{-1}$ 。

D. トランス3-アセチル-1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



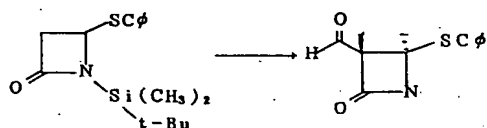
ジイソプロピルリチウムアミドを、常法によりジイソプロピルアミン (0.18 ml, 1.24 ミリモル) 及び THF (8 ml) 中 n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M 溶液 0.78 ml, 1.24 ミリモル) から調製した。THF (8 ml) 中 1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (0.46 g, 1 ミリモル) の溶液を-78℃において滴加した。5 分間攪拌後、酢酸エチル (1 ml) を一度に添加し、この混合物を-78℃において 3 h 攪拌した。この混合物を冷塩酸 (0.5 N) で pH 6 とし、酢酸エ

キサン中 2.2 M 溶液 1.1 ml, 2.4 ミリモル) から調製した。

THF (3 ml) 中 1-メトキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (0.78 g, 2 ミリモル) を滴加し、-78℃において 20 分間攪拌後、酢酸エチル (0.53 g, 6 ミリモル) を一度に添加し、-78℃において 0.75 h 攪拌を継続した。反応混合物をエーテルで希釈し、塩化アンモン溶液、水及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して油 (0.7 g) を得た。精製は、シリカゲル (20 g) 上クロマトグラフィー、ベンゼン中増加量のエーテルを用いる溶離によつて達成された。適当な画分を濃縮して標題の物質を無色の油 (0.32 g, 37%) として得た; ^1Hmr (CDCl₃) δ : 7.7~6.8 (1.5H, 芳香族), 4.85 (1H, d, $J = 2$, H-4), 4.5 (2H, s, N-CH₂-O), 3.9 (1H, d, $J = 2$, H-3), 3.22 (3H, s, CH₃) 及び 2.0 ppm (3H, s,

チル (2×20 ml) で抽出した。有機相を合して乾燥し、濃縮して油 (0.5 g) を得、これをペンタンから晶出させた: 全 200 mg, 40%; mp 122~4℃; $\text{ir } \nu_{\text{max}}: 1750, 1710 \text{ cm}^{-1}$; ^1Hmr (CDCl₃) δ : 8~7.1 (1.5H, m, 芳香族), 4.83 (1H, d, $J = 2$, H-4), 3.38 (1H, d, $J = 2$, H-3), 1.80 (3H, s, CH₃), 0.92 (9H, s, Bu) 及び 0.3 ppm (6H, s, CH₃)。

E. トランス-1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-ホルミル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



テトラヒドロフラン (5 ml) 中ジイソプロピルアミン (0.34 ml, 2.4 ミリモル) の溶液に冷却下、窒素気流中、

1.5 n-BuLiの溶液(1.6 ml, 2.4ミリモル)を滴加し、30分攪拌後、テトラヒドロフラン(5 ml)中1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(1.0 g, 2.18ミリモル)の溶液を滴加し、攪拌を30分間保つた。ギ酸エチル(0.8 ml, 9.9ミリモル)を添加し、冷却した溶液を10分間攪拌した。反応混合物を冷1N塩酸(5 ml)、1M重曹(6 ml)、水(10 ml)及びブラインで順次洗浄した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、蒸発させ、ペンタンから晶出させてホルメート810 mg(76%)を白色固体mp 132~3℃として得た；
 $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}: 1760, 1715 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 9.0(1\text{H}, \text{d}, J=1.25 \text{ Hz}), 7.30(1.5\text{H}, \text{m}), 4.7(1\text{H}, \text{d}, J=1.5 \text{ Hz})$ 及び $3.5 \text{ ppm}(1\text{H}, \text{t}, J=1.5 \text{ Hz})$ 。
 注: a) ジイソプロピルアミンは、CaH₂上蒸留し、KOH

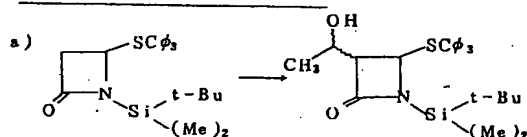
添加した。0.5 h後THF(20 ml)中1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(2.0 g, 4.4ミリモル)を添加した；15分後アセトアルデヒド(10 ml)を一底に添加した；更に15分後水(100 ml)を添加した。この混合物を希塩酸で酸性(pH 5~6)とし、酢酸エチル(3×30 ml)で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮すると油が残り、これはt.l.c.によつて4異性体の混合物であることが見出された(極性の低順に異性体A、B、C、Dとラベル)。

酢酸エチル-ペンタン中油状残留物を結晶化させて異性体B及びCを白色固体として得、母液にA及びDが残つた。この4種の純化合物は、上の固体及び母液の偶製クロマトグラフィー(ウオータース、500)によつて得られた。相対的割合は次のとおりであつた：A, 17%; B, 32

上保存した

- b) テトラヒドロフランは、LAH上蒸留し、分子ふるい3 Å上保存した。
 c) ギ酸エチルは、室温においてK₂CO₃と攪拌し、次にP₂O₅上蒸留した。
 d) n-BuLiは、1N塩酸で滴定した。

F. 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの製造。(4異性体)。



—78℃に保つたTHF(30 ml)中ジイソプロピルアミン(0.847 ml, 6.23ミリモル)の溶液にn-ブチリチウム(1.6 M, 3.4 ml, 5.44ミリモル)を5分間に

%; C, 39%; D, 12%。上の反応において、エーテルをTHFの代りに用いそして反応物を1分後—78℃に急冷した時、A、B、C及びDの相対的割合は次のとおりであつた：12.9、30.5、38.2及び18.4%。エーテル中、反応物を急冷する前に2 hで20℃とした時には、割合は次のとおりであつた：13.4、24.6、44、並びに18%。1モル当量の無水臭化マグネシウムを反応混合物に添加した時には、割合は次のとおり変化した：19.2、19.7、30.1及び31%。

異性体A：この異性体は、C₂~C₄においてR₂S-立体化学を有している。(1'S, 3R, 4R)及び(1'R, 3S, 4S)エナンチオマーから構成されるラセミ混合物である。後に化合物Aから誘導される化合物を「異性体A」という。それらは、エナンチオマー混合物よりなり、C₁', C₂及びC₄において同じ配置を有する。配置の反転を伴つて進

行する反応を通じて化合物Aから誘導される化合物は、反転がC₁においておこる場合には、「異性体D」といわれ、

C₃における反転の場合には、「異性体C」といわれる
mp 152~3℃; ¹Hmr(CDCl₃) δ: 8.0~6.8 (15H, m, 芳香族), 4.30 (1H, d, J=5.5, H-4), 3.78 (1H, m, H'-1), 3.10 (1H, dd, J=5.5, J=1.0, H-3), 1.22 (3H, d, J=6.5, CH₃), 0.95 (9H, s, Bu), 0.27 (6H, 2s, CH₃)。分析 C₂₀H₃₇NO₂Siとして計算値: C, 71.52; H, 7.40; N, 2.78; S, 6.36%。実験値: C, 71.28; H, 7.41; N, 2.48; S, 6.19%。

異性体B: この異性体は、C₃-C₄においてトランス-立体化学を有する。(1'R, 3S, 4R)及び(1'S, 3R, 4S)エナンチオマーより構成されるラセミ混合物である。

J=1.8, H-3), 3.0~2.5 (1H, dq, J=2.7, J=6, H-1'), 1.02 (3H, d, J=6, CH₃), 0.95 (9H, s, t-Bu), 0.27 (6H, s, CH₃):
ir(CHCl₃) ν_{max}: 1735 cm⁻¹ (C=O)。

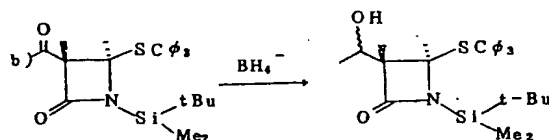
異性体D: この異性体は、C₃-C₄においてシス-立体化学を有する。(1'R, 3R, 4R)及び(1'S, 3S, 4S)エナンチオマーより構成されるラセミ体である。C₁', C₃及びC₄において同じ配置をもつ化合物を「異性体D」という。mp 171~2℃; Hmr(CDCl₃): 7.80~6.90 (15H, m, 芳香族), 4.70 (1H, d, J=4.5, H-4), 3.02 (1H, dd, J=4.5, J=0.5, H-3), 2.39 (1H, dq, J=0.5, J=6.5, H-1'), 1.0 (3H, d, J=6.5, CH₃), 0.97 (9H, s, t-Bu), 0.32 (6H, s, CH₃)。分析 C₃₀H₃₇NO₂SSiとして計算値: C, 71.52;

C₁', C₃及びC₄において同じ配置をもつ化合物を「異性体B」という; ir(CHCl₃) ν_{max}: 1745 cm⁻¹ (C=O); mp 158~9℃; ¹Hmr(CDCl₃) δ: 7.60~7.10 (15H, m, 芳香族), 4.02 (1H, d, J=0.8, H-4), 3.32 (1H, dd, J=3.0, J=0.8, H-3), 3.55~3.15 (1H, m, H-1'), 0.88 (12H, CH₃, 並びに t-Bu), 0.16 (6H, s, CH₃);

異性体C: この異性体は、C₃-C₄においてトランス-立体化学を有する。(1'S, 3S, 4R)及び(1'R, 3R, 4S)エナンチオマーから形成されるラセミ体である。

C₁', C₃及びC₄において同じ配置をもつ化合物を「異性体C」という。mp 134~6℃; ¹Hmr(CDCl₃) δ: 7.60~7.10 (15H, m, 芳香族), 4.32 (1H, d, J=1.8, H-4), 3.02 (1H, dd, J=2.7,

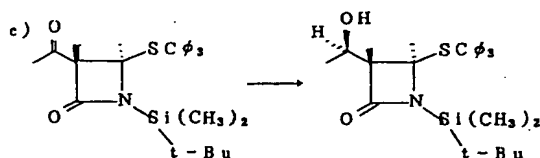
H, 7.40; N, 2.78; S, 6.36%。実験値: C, 71.27; H, 7.43; N, 2.51; S, 6.31%。



2 トランス異性体

THF (120 ml) 中ホウ水素化ナトリウム (0.38 g, 10 ミリモル) の懸濁液に冷却 (0°) 及び攪拌下、窒素気流中、THF (30 ml) 中トランス3-アセチル-1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アセチジノン (1.0 g, 2 ミリモル) の溶液を滴加した。氷浴を外し、混合物を室温において4 h 攪拌した。氷冷塩酸 (1N, pH 6) 中に注ぎ、15分攪拌し、エーテル (3×) で抽出した。エーテル抽出液を合して乾燥し、濃縮して油 (1.04 g) を得、これをペンタン中結晶化させ

て標題の化合物をC及びD異性体の70:30混合物として得た。mp 119~121°C; 84%。



異性体B

エーテル(50 ml)中ヨウ化第一銅(4.78 g, 15ミリモル)の懸濁液を0°Cに冷却し、N₂中、メチルリチウムの1.9 M溶液(26 ml, 50ミリモル)で処理した。褐色の溶液を0°Cにおいて10分間攪拌し、次に-60°Cに冷却し、テトラヒドロフラン(10 ml)/エーテル(40 ml)の混合物中トランス1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-ホルミル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(2.43 g, 5.0ミリモル)で1滴ずつ処理した。攪拌を3 h継続した。この溶液を-40°Cまで昇温させ、塩化

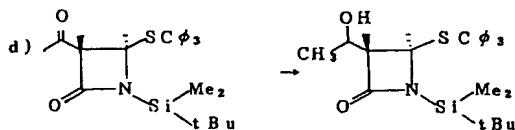
アンモンの1 M溶液で注意深く処理した。この混合物をセライト上ろ過し、有機相を塩化アンモンの1 M溶液(3 × 5 ml)、次にブラインで洗浄し、ボウ硝上乾燥した。ろ過し、蒸発させてアルコール、異性体Bを得、これをペンタンから結晶化させて1.6 g(65%)、mp 160~1°Cを得た; ν_{max} (CHCl₃): 1730 cm⁻¹; ¹Hmr(CDCl₃) δ : 7.32(1.5H, m)、4.05(1H, s)、3.4(1H, d, J=3 Hz)、3.25~3.55(1H, m)、1.6(1H, s)、0.9(12H, s)及び0.1 ppm(6H, s)。

注) a) テトラヒドロフラン及びエーテルは、LAH上蒸留した。

b) メチルリチウムは、1 N塩酸で処理した。

c) ヨウ化銅(I)は、ソックスレー抽出器中18 h無水テトラフランを用いて連続抽出によつて精製し、

次にデシケータ(P₂H₅)中18 h真空乾燥した。



THF(2 ml)中トランス1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-ホルミル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(25 mg, 0.05ミリモル)の溶液に冷却(0°C)及び攪拌下ヨウ化メチルマグネシウム(0.1 ml, 0.1ミリモル)を添加した。この溶液を0°Cにおいて1.5 h攪拌し、塩化アンモン溶液に注ぎ、塩酸(1 N)で酸性にし、エーテルで抽出した。有機抽出液を乾燥し、濃縮すると油が残り、出発物質と少量の2種のトランスの標題の化合物よりなり、異性体Bが優勢であつた。

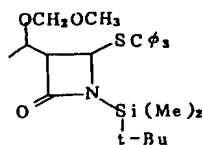
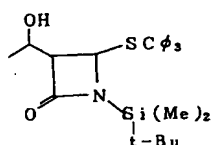
F. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S)1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-トリメチルシリロ

キシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの製造

乾燥THF(6 ml)中(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S)1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(15 ml, 0.3ミリモル)とアジドトリメチルシラン(35 mg, 0.30ミリモル)の溶液を、出発物質が消失するまで(15分)室温において攪拌した。反応混合物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂)によつて精製して所望の化合物を白色固体(128 mg, 74%) mp 144~146°Cとして得た。¹Hmr(CDCl₃) δ : 7.10~7.60(1.5H, m, 芳香族)、4.30(1H, d, J=1.5, H-4)、2.25~2.89(2H, m, H-3, H-1'), 0.82~1.07(12H, m, *t*-Bu, H-2'), 0.27(6H, s, CH₃)、-0.10(9H,

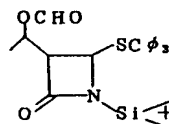
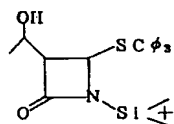
s, -O-Si(CH₃)₃; ν_{max} : 1736 cm^{-1} (C=O)。

G. (1'S, 3R, 4R及び1'R, 3S, 4S) 1'-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-メトキシメトキシエーテル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体A)



-78°に保つたTHF(100 ml)中(1'S, 3R, 4R及び1'R, 3S, 4R) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体A)(1.01 g, 2.0ミリモル)の溶液にn-ブチルリチウム(約1.25 mlのヘキサン中1.6 M溶液、2.0ミリモル; 永続するピンク

H. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ホルミロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)の製造



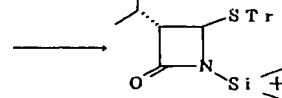
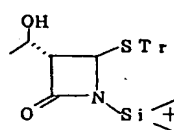
DMF(3 ml)中(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(5.0 mg, 0.1ミリモル)、塩化p-プロモベンゼンスルホン(100 mg, 0.4ミリモル)及びジメチルアミノピリジン(24 mg, 0.2ミリモル)を、出発物質が消失するまで(0.5 h)室温において撹拌した。次に反応混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機抽

出色を得るだけの量)を滴加した。15分間撹拌しTHF

(30 ml)中プロモトキシメチルエーテル(2 ml, 2.4ミリモル)を滴加した。この混合物を-78°において1 h、室温において2 h撹拌し、塩化アンモン溶液(200 ml)中に注いだ。酢酸エチル(3×200 ml)で抽出し、ブラインで洗浄し、ボウ硝で乾燥し、濃縮して粗製の標題の化合物を得、これをシリカゲル上クロマトグラフィー、ベンゼン中増加する量のエーテルで抽出した(1.04 g, 95%)。¹Hmr(CDCI₃) δ: 7.1~7.5(1.5 H, m, 芳香族)、4.47(1 H, d, H-4)、4.25(2 H, ABq, J=7, O-CH₂-O)、3.1~3.4(2 H, m, H-3及びH-1')、3.23(3 H, s, O-CH₃)、1.37(3 H, d, J=6.5, CH₃)、0.97(9 H, s, Bu)及び0.25 ppm(6 H, 2 s, CH₃)。

出液をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、蒸発させた。標題の化合物をカラムクロマトグラフィーによつて精製した。¹Hmr(CDCI₃) δ: 7.80(1 H, s, CHO)、7.20~7.66(1.5 H, m, 芳香族)、3.90~4.36(1 H, m, H-1')、4.07(1 H, d, J=2, H-4)、3.22(1 H, ブロード s, H-3)、1.18(3 H, d, J=6.5, H-2')、1.0(9 H, s, ジ-CH₃)。

I. (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 1'-(t-ブチルジメチルシリル)-3-1'-アセトキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)

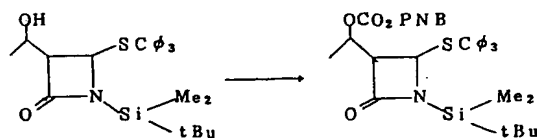


ビリジン(75 ml)無水酢酸(50 ml)中(1'R, 3S,

4 S 及び 1' S, 3 R, 4 R) 1 - (t-ブチルジメチルシリル) - 3 - (1'-ヒドロキシ-1'-エチル) - 4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (13.85 g, 27.5 ミリモルの溶液 (0°において調製) を室温において 40 h 撹拌した。試薬を蒸去し (最後の根拠は、トルエンで 3 回共沸で除去)、白に近い固体が残った。粗製の誘導体をエーテル-石油エーテル混合物から結晶化させて純粋な標題の化合物 (97.5%) を得た。¹Hmr (CDCl₃) δ: 7.64 ~ 7.03 (15 H, m, H 芳香族)、4.60 (1 H, m, J=6, H-1'), 3.92 (1 H, d, J=2, H-4), 3.55 (1 H, dd, J=2, J=6, H-3), 1.79 (3 H, s, CH₃CO), 0.98 (3 H, d, J=6, CH₃), 0.88 (9 H, s, t-ブチル), 0.12 (6 H, s, CH₃); ir (CHCl₃) ν_{max}: 1775, 1740 cm⁻¹ (C=O)。

モン溶液 (100 ml) に注いだ。酢酸エチル (3×100 ml) で抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮すると粗製物 11 g が残った。純粋の標題の化合物は、シリカゲル (220 g) 上クロマトグラフィー、ベンゼン中増加する量のエーテルで溶離することによつて得られた。93%, mp 118~9°C (エーテル); ¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.35~7 (19 H, m, 芳香族)、5.12 (2 H, s, ベンジル)、4.08 (1 H, d, J=1.8, H-4), 4 ~ 3.5 (1 H, dq, J=6.5, J=2, H-1'), 3.10 (1 H, dd, J=2, J=1.8, H-3), 1.2 (3 H, d, J=6.5, CH₃), 1.0 (9 H, s, Bu) 及び 0.30 ppm (6 H, 2 s, CH₃); ir (CHCl₃) ν_{max}: 1745 cm⁻¹ (C=O); 分析 C₃₈H₄₂N₂O₆SiS とし計算値: C 66.83, H 6.20, N 4.10, S 4.69; 実験値: C 66.90, H

J. 1 - (t-ブチルジメチルシリル) - 3 - (1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル) - 1'-エチル - 4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



「異性体 C」 - 78°C に保つた THF (70 ml) 中 1 - (t-ブチルジメチルシリル) - 3 - (1'-ヒドロキシ-1'-エチル) - 4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (6.55 g, 13 ミリモルの「異性体 C」の溶液に n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M 溶液 8.8 ml, 14 ミリモル、丁度永続的なピンクの呈色が得られる) を滴加した。15 分間撹拌後 THF (30 ml) 中クロロギ酸 p-ニトロベンジル (3.2 g, 14.8 ミリモルの溶液を滴加した。この混合物を -78°C において 1 h 撹拌し、塩化アン

6.26, N 4.11, S 4.59。

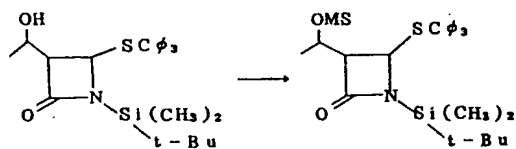
「異性体 B」 1 - (t-ブチルジメチルシリル) - 3 - (1'-ヒドロキシ-1'-エチル) - 4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異性体 B」は、上述したとおり処理して、フォームとして 1 - (t-ブチルジメチルシリル) - 3 - (1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル) - 4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの純「異性体 B」を生じた (95%)。 ¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.32~6.90 (19 H, m, 芳香族)、5.1 (2 H, s, ベンジル)、4.65~4.20 (1 H, m, H-1'), 3.97 (1 H, d, J=1.5, H-4), 3.58 (1 H, dd, J=1.5, J=5.8, H-3), 1.1 (3 H, d, CH₃), 0.7 (9 H, s, Bu) 及び 0.2 ppm (6 H, s, CH₃); ir (フィルム) ν_{max}: 1755, 1740 cm⁻¹ C=O。

「異性体A」 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異性体A」は、上述したとおり処理して油として1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの純「異性体A」を生じた。95% $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.3~6.7 (19H, m, 芳香族)、4.95 (2H, ABq, ベンジル)、4.53 (1H, p, $J=7.5$, $J=7.5$, H-1'), 4.31 (1H, d, $J=6$, H-4), 3.32 (1H, dd, $J=6$, $J=7.5$, H-3), 1.44 (3H, d, $J=6.5$), 0.95 (9H, s, t-Bu) 及び 0.2 ppm (6H, 2s, CH₂)。

「異性体D」 同様にして1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチル

チオ-2-アゼチジノンの「異性体D」は、1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの純「異性体D」を生じた(90%)。
 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.3~6.7 (19H, m, 芳香族)、5.20 (2H, ABq, ベンジル)、4.72 (1H, d, $J=5$, H-4), 3.50 (1H, dq, $J=6.5$, $J=0.5$, H-1'), 2.85 (1H, dd, $J=0.5$, $J=5$, H-3), 1.03 (3H, d, $J=6.5$, CH₃), 1.0 (9H, s, t-Bu) 及び 0.35 ppm (6H, s, CH₂); mp 130~2°C。分析 計算値C 66.83, H 6.20, N 4.10; S 4.70; 実験値: C 66.56, H 6.28, N 3.96, S 4.89。

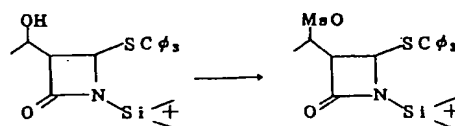
K. (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの製造



ジクロロメタン(80ml)中(1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S)-1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(2.0g, 4ミリモル)の溶液を5°Cにおいて、塩化メタンスルホン(0.99g, 8.6ミリモル)及びトリエチルアミン(0.87g, 8.6ミリモル)で処理した。その温度でN₂中1h攪拌した後、溶液をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発乾固した。エーテル-ペト・エーテルから結晶化後、メシレート1.9g(81.9%)が得られた。mp 120~22°C; $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.13~7.61 (15H, m, 芳香族)、4.50 (1H, d, $J=2$, H-4), 3.62

(1H, dq, $J=6.5$, 2, H-1'), 2.96 (1H, dd, $J=2.2$, H-3), 2.84 (3H, s, メタンスルホニル), 1.22 (3H, d, $J=6.5$, H-2'), 0.99 (9H, s, Si-t-Bu) 及び 0.30 ppm (6H, s, Si-(CH₃)₂); $\text{ir } \nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3)$: 1746 (C=O), 1343 及び 1180 cm⁻¹ (SO₂)。

L. (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの製造



CH₂Cl₂(200ml)中(1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-

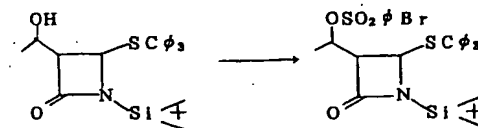
(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(5.03g、1.0ミリモル)、塩化メタンスルホニル(2.52g、2.20ミリモル)及びトリエチルアミン(2.23g、2.20ミリモル)の溶液を5℃において1h攪拌した。次にこの溶液をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、蒸発させると残留物が残り、これはエーテル中つぶす時白色固体として結晶化した

(5.40g、93%) mp 127~31℃。¹Hmr(CDCI₃) δ: 7.20~7.63(15H、m、芳香族)、4.51(1H、dq、J=5.0~6.2、H-1')、4.10(1H、d、J=2.0、H-4)、3.60(1H、dd、J=5.0~2.0、H-3)、2.03(3H、s、-CH₃)、1.01(3H、d、J=6.2、H-2')、0.90(9H、s、t-Bu)、0.12(6H、s、-CH₃)；ir(CHCl₃) ν_{max}: 1745 cm⁻¹(C=O)。

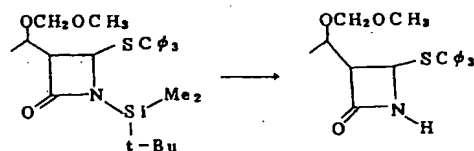
7℃において3h攪拌し、次に室温にした。次に溶媒を蒸発させ、所望の生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、CH₂Cl₂)によつて精製した(3.36g、94.6%) mp 142~44℃；¹Hmr(CDCI₃) δ: 7.68(4H、s、ベンゼンスルソニル)、7.28~7.60(15H、m、芳香族)、4.59(1H、d、J=1.8、H-4)、3.68(1H、dq、J=6.2、H-1')、2.99(1H、dd、J=1.8、2.0、H-3)、1.18(3H、d、J=6.2、H-2')、1.08(9H、s、t-Bu)、0.40及び0.38(6H、2s、-CH₃)；ir(CHCl₃) ν_{max}: 1749 cm⁻¹(C=O)。

N. (1'S, 3R, 4R及び1'R, 3S, 4S) 3-(1'-メトキシメチル-1'-エチル)-4-トリチルチオ)-2-アゼチジノン(異性体A)の製造

M. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-p-プロモベンゼンスルホニル-1'-エチル)-1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-トリチル-2-アゼチジノン(異性体C)の製造



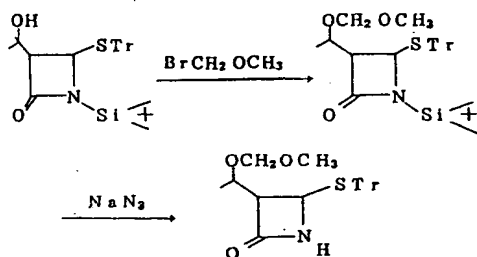
乾燥THF(100ml)中(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(2.5g、5ミリモル)の溶液を-78℃に冷却し、2.52Mブチルリチウム/ヘキサン(2.38ミリモル、6ミリモル)で処理した。3~4分後THFに溶解した塩化p-プロモベンゼンスルホニル(1.53g、6ミリモル)を滴加した。この溶液を-78



1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-メトキシメチル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの異性体A(1.1g、2.0ミリモル)の冷(0℃)HMPA-H₂O(1.16ml-1.3ml)溶液をアジ化ナトリウム(2.7g、4.2ミリモル)で処理した。冷浴を外し、混合物を30分間攪拌した。次に冷水(1.3リットル)中に注ぎ、乾燥した。標題の化合物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して白色固体mp 173~174℃(2.2g、83%)。¹Hmr(CDCI₃) δ: 7.10~7.15(15H、m、芳香族)、4.85(2H、ABq、J=7.4、O-CH₂-O)、4.53(1H、d、J=5.2、H-4)、4.42(1H、s、N-H)、4.15(1H、m、H-1')、

3.5 (1H, m, H-3), 3.47 (3H, s, O-CH₃),
1.5 (3H, d, J=6, CH₃). ν_{max} (KBr):
3400~3500 (N-H) 及び 1760 cm^{-1} (C=O).

O. (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メ
トキシメチロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ
-2-アゼチジノン (異性体 C) の製造



THF (50 ml, LAH 蒸留) 中 (1'S, 3S, 4R 及
び 1'R, 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-
3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ
-2-アゼチジノン (5.03 g, 1.0 ミリモル) の溶液を、

混合物を室温において 2 h 攪拌した。次に氷冷水 (900
ml) 中にゆつくり注ぎ、30 分攪拌した。沈殿を濾過によ
つて集め、塩化メチレンに再溶解した。この溶液を水及び
ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) して標題の化合物

(3.0 g, 69.3%), mp 172~25 (酢酸エチル-
ヘキサン); ν_{max} (CHCl₃): 3400 (N-H)
及び 1760 cm^{-1} (C=O); ^1Hmr (CDCl₃) δ :
7.67~7.12 (15H, m, H 芳香族), 4.63 (2H,
ABq の中心, J=6, O-CH₂-O), 4.49 (1H,
s, N-H), 4.40 (1H, d, J=3, H-4),
4.25~3.80 (1H, m, H-1'), 3.35~3.15 及
び 3.26 (4H, s+m, CH₂ 及び H-3) 及び 1.30
ppm (3H, d, J=6, CH₃)

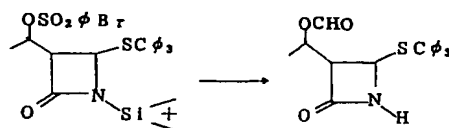
P. (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ホル
ミロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-ア

ゼチジノンの呈色が持続するまでヘキサン中 n-ブチルリチウ

ムの 1.6 M 溶液 (13.0 ml) で 1 滴ずつ処理した。プロモ
メチルメチルエーテル (1.49 g, 0.97 ml, 1.19 ミリ
モル) の THF (20 ml) 溶液を滴加した。この混合物を
-78℃において 30 分間そして 0℃において 3 h 攪拌し
た。これを氷冷塩化アンモン溶液中に注ぎ、エーテルで抽
出した。エーテル抽出液を合し、水で洗浄し、乾燥 (Mg
SO₄) し、濃縮して粗 (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R,
4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-
メトキシメチロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-
2-アゼチジノン (5.83 g, 1.00 g) を得、これを下
に述べるとおり脱保護した。

HMPA-H₂O (90 ml-10 ml) 中上の誘導体 (5.83
g, 1.0 ミリモル) の冷 (氷浴) 溶液をアジ化ナトリウム
(1.365 g, 2.1 ミリモル) で処理した。冷却浴を外し、

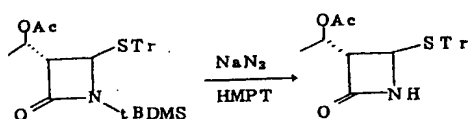
ゼチジノン



DMF (3 ml) 中 (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R,
4S) 3-(1'-p-プロモベンゼンスルホニロキシ-1'-
エチル)-1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-トリ
チルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C) の溶液を 50
℃において 48 h、次に 100℃において 4 h 加熱した。
次に反応混合物を H₂O で希釈し、エーテルで抽出した。エ
ーテル抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、
蒸発させた。標題の化合物は、カラムクロマトグラフィー
(シリカゲル、5% CH₃CN-CH₂Cl₂) によつて精製し
て後、白色結晶 (2 mg, 4.8%) mp 131~132℃とし
て得られた; ^1Hmr (CDCl₃) δ : 8.07 (1H, s,

CHO)、7.24~7.56 (15H, m, 芳香族)、5.23 (1H, dq, $J=6.4, 7$, H-1'), 4.38 (1H, dm, $J=2.4$, H-4), 4.25 (1H, s, NH), 3.20 (1H, dd, $J=7, 2.4$, H-3), 1.43 (3H, d, $J=6.4$, H-2'); $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}$: 3400 (NH), 1765 (C=O), 1725 cm^{-1} (C=O)。

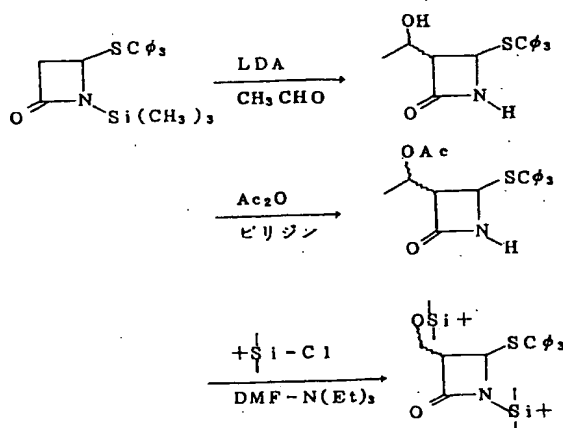
Q. (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-アセトキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-アゼチジノン (異性体 B)



純誘導体 (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 1-(1'-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-アセトキシ-

(1H, ddd, $J_{3-1'}=7.5$, $J_{3-4}=2.8$, $J_{3-\text{NH}}=1$, H-3), 2.1 (3H, s, CH_3CO), 1.35 (3H, d, $J=6.5$, CH_3)。

R. 3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (4 異性体の混合物)



リチウムイソプロピルアミド¹ (0.74ミリモル) の溶

1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (5.77g, 0.57ミリモル) を混HMPT-水 (60 ml, 10 ml) に溶解した。この溶液を室温に下げ、 NaN_3 (1.2g) を添加した。45分間 (反応の進行を tlc によつて追跡) 攪拌し、冷水 (800 ml) にゆつくり攪拌下に注いだ。結晶性材料を集め、水洗した。 CH_2Cl_2 に再溶解し、水 (2回) 及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 上乾燥した。溶媒蒸発によつてフォームが残り、これはエーテル-石油エーテルから晶出した (4.90g, 96.5%, mp 143~144°C)。

$\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}$: 3395 (N-H), 1772, 1738 cm^{-1} (C=O)。 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta$: 7.9~6.8 (15H, m, H 芳香族), 5.12 (1H, dq の中心, $J=6.5, 7.5$, H-1'), 4.33 (1H, d, $J=2.8$, H-4), 4.20 (1H, bs, N-H), 3.17

液を、-78°Cにおいて乾燥テトラヒドロフラン (5 ml) 中ジイソプロピルアミン (0.103 ml, 0.74ミリモル) 及び BuLi (ヘキサン中 2.52 M 0.29 ml) から調製した。-78°Cにおいて30分後、乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) 中 (R 及び S) 1-トリメチルシリル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (0.292g, 0.99ミリモル) の溶液を滴加した。5分後、過剰の新たに蒸留したアセトアルデヒド (0.2 ml) を全部一度に添加した。-78°Cにおいて20分後、tlc により、出発物質の完全な消失が示され、反応混合物を、塩化アンモンの飽和溶液に添加することによつて急冷した。酢酸エチル (2×25 ml) で抽出し、次いで合した有機相を飽和 NH_4Cl でブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム上乾燥して、溶媒の蒸発後、黄色の油を得た。シリカゲル (10g, 溶離 C_6H_6 : EtOAc , 6:4) 上へ過してアルコールの混合物

(0.215g, 80%)を得た。この混合物(¹Hmr)はhplcによつてもtlcによつても分離することができない。

a: アセチル化

この混合物のアリコート(0.065g)の過剰の無水酢酸(1.0ml)及びピリジン(1.4ml)によるアセチル化によつてアセテートの混合物が得られた。hplcは、4種の成分²: a) 34.6%; b) 17.4%; c) 30.1%; d) 17.9%を示した。化合物a)は、直接比較(hplc)により異性体Bと同一であつた。

b: t-ブチルジメチルシリル誘導体

アルコールの混合物(0.121g, 0.34ミリモル)をt-ブチルジメチルクロロシラン(0.117g, 0.776ミリモル)及びトリエチルアミン(0.10ml, 7.14ミリモル)(乾燥ジメチルホルムアミド1ml中)で室温におい

て36h処理した。酢酸エチルで希釈した後、溶液を飽和塩化アンモニウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。蒸発により油(0.716g)を得、これは4種の成分を含む(HP LCにより)。a=3.7%; b=60.6%; c=31.1%; d=4.6%(各成分の同定は確立されていない)⁴

注:

¹ ブチルリチウム及びリチウムヘキサメチルジシラザンは無効であつた。

² 極性の増大順

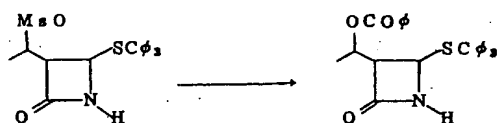
³ 1-t-ブチルジメチルシリル-4-トリチルチオ-2-アセチジノンから誘導される生成物のアセチル化は、次の比を生じた: d=29.5%; c=24.1%; b=33.8%; a=12.6%

⁴ (R及びS) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-

トリチルチオ-2-アセチジノンから誘導されるアルコールの混合物の反応は、次の割合を生じた: a=5.2%; b=41.3%; c=48%; d=4.6%

S. (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ベンゾキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-ア

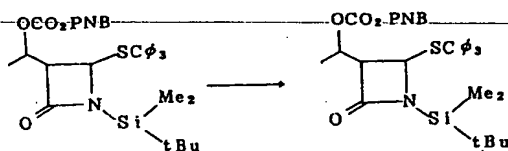
セチジノン(異性体B)の製造



10% H₂O-DMF(10ml)中(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メタンсульホニオキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アセチジノン(異性体C)(0.35mg, 2ミリモル)及び安息香酸ナトリウム(432mg, 3ミリモル)の溶液を90℃において7.5h加熱した。次に反応混合物をH₂Oで希釈し、酢酸エチル

で抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、蒸発させた。残留物は、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル、5%CH₃CN-CH₂Cl₂)により精製して、標題の化合物が白色の固体(108mg, 23.2%)mp158℃を生じた。¹Hmr(CDC l₃) δ: 7.03~8.25(20H, m, 芳香族)、5.32(1H, dq, J=6.1, 9, H-1'), 4.40(1H, d, J=2.5, H-4), 4.30(1H, s, N-H), 3.40(1H, dd, J=9, 2.5, H-3), 1.50(3H, d, J=6.1, H-2'); 1r(CHCl₃) ν_{max}: 3400(NH), 1765(C-O), 1715cm⁻¹(C=O)。

T. 3-(1'-パラニトロベンジルオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アセチジノン(4異性体)。



「異性体C」

a) TFA (5 ml)、水 (5 ml)、ジクロロメタン (20 ml) 及びメタノール (30 ml) の混合物中 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチル-2-アセチジノンの「異性体C」(1.3 g) の溶液を室温において2日間撹拌した。この溶液を水で希釈し、水相をジクロロメタンで抽出した。有機相を合して重質及び水で洗浄し、乾燥し、濃縮すると油が残った。エーテルから結晶化させて純標題の化合物 (902 mg) を得た (mp 78~80℃); ¹Hmr (CDCl₃): 8.25~6.75 (19H, m, 芳香族)、5.21 (2H, s, ベンジル)、5.05

法として標題の化合物は水希釈の際析出するので、分別し、エーテルから再結晶した; 7.22 g, 89%, mp 78~80℃。

「異性体B」

「異性体C」について上述したとおり 3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アセチジノンの「異性体B」を製造した; 92%; mp 15.55~6℃ (エーテル); ¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.25~6.80 (19H, m, 芳香族)、5.20 (2H, s, ベンジル)、4.95 (1H, m, H-1'), 4.35 (1H, d, J=2.9, H-4), 4.17 (1H, s, N-H), 3.20 (1H, dd, J=1.0, J=2.9, H-3) 及び 1.40 ppm (3H, d, J=7.5, CH₃); ir (CHCl₃) ν_{max}: 3480, 3390 (N-H), 1772, 1750 (C=O)、並

(1H, m, H-1'), 4.40 (1H, s, N-H), 4.27 (1H, s, J=2.8, H-4), 3.37 (1H, dd, J=5.5, 2.8, H-3) 及び 1.37 ppm (3H, d, J=6.5, CH₃); ir (CHCl₃) ν_{max}: 3390 (N-H), 1765 及び 1745 (シヨルダー) (C=O 及び 1525 cm⁻¹ (NO₂))。

b) 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アセチジノンの「異性体C」(9.11 g, 13.3ミリモル) の冷 (0℃) HMPT-H₂O (90 ml-19 ml) 溶液をアジ化ナトリウム (1.82 g, 27.9ミリモル) で処理した。冷浴を外し、混合物を30分撹拌した。次に水 (1リットル) 中に注ぎ、エーテル (5×200 ml) で抽出した。エーテル画分を合し、水 (5×200 ml)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上乾燥した。別

びに 1525 cm⁻¹ (NO₂)。分析 C₃₂H₂₈N₂O₆S として計算値: C 67.59, H 4.96, N 4.93, S 5.64; 実験値: C 67.48, H 4.98, N 4.92, S 5.67。

「異性体A」

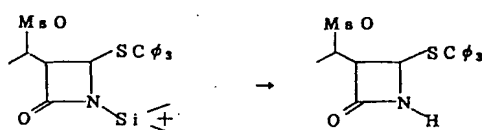
「異性体C」について上述したとおり 3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アセチジノンの「異性体A」を製造した; mp 20.5~6℃。 ¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.2~6.7 (19H, m, 芳香族)、5.22 (2H, ABq, ベンジル)、5.57~4.85 (1H, m, H-1'), 4.65 (1H, N-H), 4.50 (1H, d, J=6.5, H-4), 3.65 (1H, dd, J=6.5, 1.2, J_{N-H}=1, H-3) 及び 1.52 ppm (3H, d, J=7.5)。

「異性体D」

「異性体C」について上述したとおり 3-(1'-パラニ

トロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異性体D」を製造した;
 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 8.15 \sim 6.70 (19\text{H}, \text{m}, \text{芳香族}), 5.23 (2\text{H}, \text{ABq}, \text{ベンジル}), 5.20 (1\text{H}, \text{m}, \text{H}-1'), 4.75 (1\text{H}, \text{NH}), 4.52 (1\text{H}, \text{d}, J=5.5, \text{H}-4), 3.42 (1\text{H}, J=5.5, 3, \text{H}-3 \text{ 及び } 1.5 \text{ ppm } (3\text{H}, \text{d}, J=6.5, \text{CH}_3))$ 。(H-3に対するJ値は、D₂O交換後とつた)。

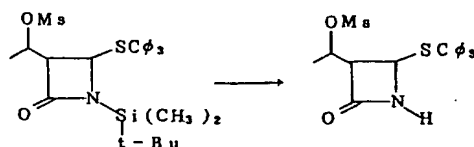
U. (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体B) の製造



10% H₂O-HMPA (50 ml) 中 (1'R, 3S, 4R

$\nu_{\text{max}}: 3195 (\text{n-H}), 1768 \text{ cm}^{-1} (\text{C=O})$ 。

V. (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体C) の製造



10% 水性 HMPA (25 ml) 中 (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体C) (2.85 g; 4.9 ミリモル) の溶液をアジ化ナトリウム (0.65 g, 10 ミリモル) で処理し、25℃において0.5 h 攪拌した。この溶液を水 (250 ml) で希釈することによつて、反応生成物を晶出させた。この粗製のメシレートをジクロロメ

及び 1'S, 3R, 4S) 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体B) (4.95 g, 8.5 ミリモル) 及びアジ化ナトリウム (1.11 g, 17.0 ミリモル) の溶液を室温において30分間攪拌した。次にこの溶液を水 (250 ml) で希釈し、エーテルで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。残留物を結晶化 (エーテル-ペト・エーテル) させて標題の化合物 (3.33 g, 83.8%) を得た。mp 130~31℃。 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 7.20 \sim 7.62 (15\text{H}, \text{m}, \text{芳香族}), 4.97 (1\text{H}, \text{dq}, J=6.4, 6.1, \text{H}-1'), 4.56 (1\text{H}, \text{d}, J=2.8, \text{H}-4), 4.22 (1\text{H}, \text{m}, \text{N-H}), 3.27 (1\text{H}, \text{dd}, J=6.1, 2.8, \text{H}-3), 3.0 (3\text{H}, \text{s}, -\text{CH}_3), 1.63 (3\text{H}, \text{d}, J=6.4, \text{H}-2')$; i.r. (ヌジヨール),

タンに再溶解し、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、蒸発させた。エーテル中つぶして標題の化合物を白色結晶 mp 155~60℃として得た; 1.80 g; 78.6%; $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 7.43 (15\text{H}, \text{m}, \text{芳香族}), 5.02 (1\text{H}, \text{dq}, J=6.9, 4.9, \text{H}-1'), 4.55 (1\text{H}, \text{s}, \text{N-H}), 4.95 (1\text{H}, \text{d}, J=3, \text{H}-4), 3.33 (1\text{H}, \text{dd}, J=4.9, 3, \text{H}-3), 1.51 (3\text{H}, \text{d}, J=6.9, \text{H}-2')$; i.r. $\nu_{\text{max}}: 3395 (\text{N-H}), 1768 \text{ cm}^{-1} (\text{C=O})$; 分析 C₂₅H₂₅NO₄S として計算値: C 64.22, H 5.39, N 3.00。実験値: C 63.93, H 5.39, N 3.24%。

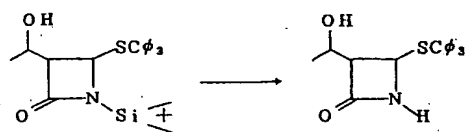
W. (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-*p*-ブロモベンゼンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体C) の製造



10% H_2O -HMPA (40 ml) 中 (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-プロモベンゼンスルホニル-1'-エチル)-1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C) (1.42 g, 2ミリモル) 及び安息香酸ナトリウム (0.865 g, 6ミリモル) の溶液を室温において 1 h 攪拌した。次に溶液を H_2O (100 ml) で希釈し、エーテルで抽出した。エーテル抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、蒸発させた。粗製の結晶性の標題の化合物を少量のエーテルでつぶし、戸過によつて集めた (0.92 g, 77%) mp 125~26°C. ^1Hmr (CDCl_3) δ : 7.80 (4H, s, ベンゼンスルホニル), 7.30~7.65 (1.5H, m,

リチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C) の混溶液に H_2O 1 ml を滴加した。反応混合物を 9.0°C に 20 h 保ち、次にエーテルで希釈し、ブラインで 4 回洗浄した。この有機溶液を乾燥 (MgSO_4) し、蒸発させ、粗製の標題の化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、15% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$) によつて精製した。白色の固体 (1.22 g, 4.45%) mp 187~189°C が得られ、これは他の一方法によつて製造した標題の化合物の試料と同一であることが見出された。

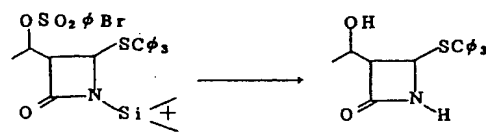
Y. 3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの製造



両異性体、(1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 3-

芳香族), 5.13 (1H, dq, $J=6.5, 4.0$, H-1'), 4.50 (1H, d, $J=2.9$, H-4), 4.40 (1H, s, N-H), 3.40 (1H, dd, $J=4.0, 2.9$, H-3), 1.50 (3H, d, $J=6.5$, H-2'); ^1r (CHCl_3) ν_{max} : 3400 cm^{-1} (N-H), 1770 cm^{-1} (C=O)。

X. (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 B) の製造



HMPA (5 ml) 中 (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-*p*-プロモベンゼンスルホニル-1'-エチル)-1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C) 及び (1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 B) を同じ方法によつて製造した。例えば、10% H_2O -DMF 中 (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C) (1.0 g, 2ミリモル) 及び安息香酸ナトリウム (0.865 g, 6ミリモル) の溶液を室温において 18 h 攪拌した。次に反応混合物を H_2O で希釈し、エーテルで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、蒸発させた。粗製の標題の化合物を冷エーテルから結晶化させた (0.47 g, 61%) mp 134~35°C. ^1Hmr (CDCl_3) δ : 7.12~7.56 (1.5H, m, 芳香族),

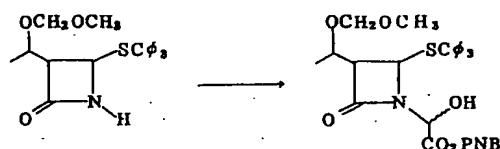
4.48 (1H, s, N-H), 4.28 (1H, d, J=2.8, H-4), 2.94 (1H, dq, J=6.5, 6.2, H-1'), 3.06 (1H, dd, J=6.2, 2.8, H-3), 2.18 (1H, s, -OH), 1.30 (3H, d, J=6.5, H-2'); $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}: 3400$ (n-H), 1760 cm^{-1} (C=O)。同様にして(1'R, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S)1-(β -ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B) mp 190~192°C。
 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 7.10 \sim 7.55$ (15H, m, 芳香族), 4.45 (1H, d, J=2.5, H-4), 4.28 (1H, s, NH), 4.10 (1H, dq, J=6.4, 5.3, H-1'), 3.08 (1H, dd, J=5.3, 2.5, H-3), 1.50 (1H, s, -OH), 1.30 (3H, d, J=6.4, H-2') $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}: 3400$

塩酸、重曹及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して標題の化合物をフォームとして得た(10.5g, 94%)。
 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 8.25 \sim 6.84$ (19H, m, 芳香族), 5.24 (2H, s, ベンジル), 4.67~4.83 (3H, m, O-CH₂及びH-4), 4.34~4.25 (1H, m, H-2'), 4.02 (1H, m, H-1'), 3.54 (1H, m, H-3), 3.40 (3H, s, O-CH₃), 1.38 (3H, d, J=6.5, CH₃); $\text{ir}(\text{KBr}) \nu_{\text{max}}: 3360$ (OH), 1770 (β -ラクタムC=O), 1735 (エステルC=O)及び 1605 cm^{-1} (芳香族)。

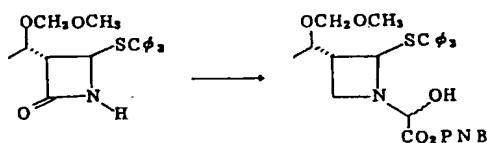
AA. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S)3-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)の製造

(N-H), 1760 cm^{-1} (C=O)

Z. (1'S, 3R, 4R及び1'R, 3S, 4S)3-(1'-メトキシメチル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体A)の製造



3-(1'-メトキシメチル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(7.5g, 1.73ミリモル)、グリオキシル酸パラニトロベンジル水和物(4.7g, 20.8ミリモル)及びトルエン(300ml)の混合物を、3Å分子ふるいを充填したデイン・スターク装置中1h還流加熱した。溶液を氷中冷却し、トリエチルアミン(0.24ml, 1.7ミリモル)を滴加した。この混合物を1h攪拌し、希



水和グリオキシル酸パラニトロベンジル(1.73g, 7.11ミリモル)を、3Å分子ふるいを充填したデイン・スターク凝縮器を使用してトルエン(90ml)中2h還流した。沸とうする溶液に(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S)3-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(3.0g, 6.93ミリモル)を添加し、この混合物を更に2h還流した。この混合物を室温に冷却し、トリエチルアミン(70mg, 97μl, 0.69ミリモル)を添加し、2時間攪拌した。この反応混合物をエーテルで希釈し、1%水性HCl、水、1%水性NaHCO₃、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濃縮して標題の化合物(4.60g, 100

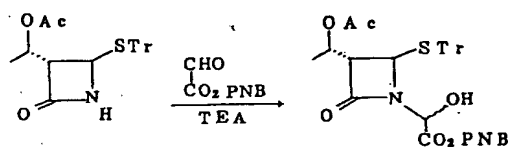
%)を得た; $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}} : 3530 \sim 3100$
 (O-H), 1765, 1750 (C=O) 及び 1525
 cm^{-1} (NO_2); $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.22, 8.18$
 (2H, 2d, $J=8$, Hm芳香族), 7.67~7.0
 (1.7H, m, H-芳香族), 5.3 (2H, bs, CH_2 -
 PNB), 5.30~5.02 (m, H-2''), 4.89~4.52
 (m, N-1'及びO-H), 4.63, 4.59 (1H, 2d,
 $J=2$, H-4), 4.33, 4.30 (2H, 2ABqの2
 中心, $J=7$, $J=7$, O- CH_2 -O), 4.1~3.67
 (1H, m, H-1'), 3.2 (1H, H-3), 3.1,
 3.6 (3H, 2s, CH_3 -O), 並びに 1.15 ppm (3H,
 d, $J=6.5$, CH_3)。

BB. (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-
アセトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベン
ジル-2"-ヒドロキシ-2"-アセテート) 4-トリチ

収得で白色フォーム(100%, エピマーの混合物)を得
 た。*別法として溶液を酸及び塩基洗浄することができる。

$\text{ir}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) \nu_{\text{max}} : 3520$ (OH), 1775,
 1745 cm^{-1} (C=O); $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.2$,
 8.18 (2H, 2d, $J=8$, Ho芳香族), 7.80~
 6.90 (1.7H, m, H-芳香族), 5.28, 5.17 (2H,
 2.4, CH_2 -PNB), 4.89 (0.67H, d, $J=7.2$,
 CHO), 4.80 (mの中心, H-1'), 4.38 (0.33
 H, 2d, $J=8.8$, CHO), 4.22 (0.33H, d,
 $J_{4-3}=2.5$, H-4), 4.09 (0.67H, d, J_{4-3}
 $=2.1$, H-4), 3.65 (0.67H, dd, $J_{3-1'}=$
 5.8, $J_{3-4}=2.1$, H-3), 3.47 (0.33H, dd,
 $J_{3-1'}=5.5$, $J_{3-4}=2.5$, H-3), 3.33 (0.33H,
 d, $J=8.8$, OH), 3.23 (0.67H, d, $J=7.5$,
 OH), 1.38 (3H, 2s, CH_3CO), 1.10, 1.26

ルチオ-2-アゼチジノン

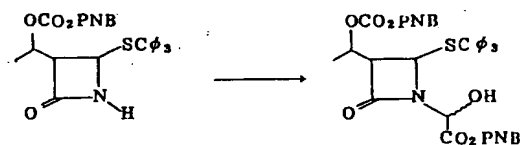


「異性体B」

水和グリオキシル酸p-ニトロベンジル(エーテルでつ
 ぶす)(1.82g, 3.0ミリモル)を、3Å分子ふるいを
 充填したディーン・スターク凝縮器を通してベンゼン中2
 h還流した。これにアゼチジノン(1'R, 3S, 4R及び
 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-アセトキシ-1'-エチル)
 -4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(1.088g,
 2.52ミリモル)を添加し、混合物を更に1 h還流した。
 この溶液を室温まで冷却し、トリエチルアミン(0.35 ml,
 2.5ミリモル)を添加した。次に2 h攪拌した; 反応の進
 行は、t l cにより追跡した。*溶媒蒸発によつて定量的

(3H, 2d, $J=5.8$, 6.3, CH_3)。

CC. 3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニ
ル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-
ヒドロキシ-2"-アセテート) 4-トリチルチオ-2
-アゼチジノン(4異性体)



「異性体C」

3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'
 -エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異
 性体C」(1.70g, 0.3ミリモル)、水和グリオキシル
 酸パラニトロベンジル(815mg, 3.6ミリモル)及びト
 ルエン(50 ml)の混合物を、ディーン・スターク装置
 (3Å分子ふるいを充填)中7日間還流加熱した。冷却し

た溶液を希塩酸、重曹及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して標題の化合物(2.1g)を炭素-2"におけるエビマー混合物として得た。シリカゲル上クロマトグラフィーによつて精製を行なつた。別法として触媒量のトリエチルアミンを使用することによつて標題の化合物を製造することができた。2"位における極性の小さい方のエビマー： $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：8.25～6.80(2.3H、m、芳香族)、5.30及び3.12(4H、2s、ベンジル)、4.65(1H、d、 $J=9$ 、 $H-2''$)、4.45(1H、d、 $J=2.5$ 、 $H-4$)、4.45～4.10(1H、m、 $H-1'$)、3.50(1H、d、 $J=9$ 、 $2''\text{-OH}$)、3.28(1H、dd、 $J=2.5$ 、 $J=2.5$ 、 $H-3$)及び1.23ppm(3H、d、 $J=6.5$ 、 CH_3)； $\text{ir}(\text{CHCl}_3)\nu_{\text{max}}$ ：3530ないし3200(D-H)、1765、1750($\text{C}=\text{O}$)及び1525 cm^{-1} (NO_2)。C-2"におけ

る極性の大きい方のエビマー： $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：8.25～6.85(2.3H、m、芳香族)、5.25及び5.08(4H、2s、ベンジル)、5.05(1H、d、 $J=7$ 、 $H-2''$)、4.35(1H、d、 $J=2.5$ 、 $H-4$)、4.40～4.05(1H、m、 $H-1'$)、3.42(1H、 $J=7$ 、 $2''\text{-OH}$)、3.33(1H、dd、 $J=2.5$ 、 $J=2.5$ 、 $H-3$)、1.23(3H、d、 $J=6.5$ 、 CH_3)； $\text{ir}(\text{CHCl}_3)\nu_{\text{max}}$ ：3520ないし3200(O-H)、1755($\text{C}=\text{O}$)及び1525 cm^{-1} (NO_2)。

ml)中デーン・スターク凝縮器(3Å分子ふるいを充填)上3h還流した。この溶液を室温まで冷却し、トリエチルアミン(6.45mg、89ml、0.639ミリモル)を添加した。次に4h攪拌し、エーテルで希釈し、2%水性HCl、水、2%水性 NaHCO_3 、水及びブラインで洗浄した。乾燥し、濃縮して純標題の化合物(5.02g、1.00%)を得た。2エビマーの分離は、調製用シリカゲルプレート上で行なつた。2"位における極性の小さい方のエビマー： $\text{ir}(\text{CHCl}_3)\delta$ ：8.30～8.0及び7.65～6.80(2.3H、m、芳香族)、5.27及び5.15(4H、2s、ベンジル)、4.71(1H、m、 $J=6.5$ 、 6.5 、 $H-1'$)、4.28(1H、d、 $J=2.2$ 、 $H-4$)、4.23(1H、d、 $J=8.7$ 、 $H-2''$)、3.50(1H、dd、 $J=2.2$ 、 $J=6.5$ 、 $H-3$)、3.28(1H、d、 $J=8.7$ 、O-H)及び1.18ppm(3H、d、 $J=6.5$ 、 CH_3)。極性の

「異性体B」

水和グリオキシル酸パラニトロベンジル(1.74g、7.66ミリモル)及び(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S)3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(3.63g、6.38ミリモル)の混合物をトルエン(70

大きい方のエビマー： $\text{ir}(\text{CHCl}_3)\delta$ ：8.35～6.90(2.3H、m、芳香族)、5.15(4H、ベンジル)、4.72(1H、d、 $J=7.5$ 、 $H-2''\text{O}$)、4.90～4.50(1H、m、 $J=6.5$ 、 6.5 、 $H-1'$)、4.10(1H、d、 $J=2$ 、 $H-4$)、3.68(1H、dd、 $J=2$ 、 $J=6.5$ 、 $H-3$)、3.28(1H、d、 $J=6.5$ 、O-H)及び1.15ppm(3H、d、 $J=6.5$ 、 CH_3)。

「異性体A」

3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異性体A」は、同様に3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異性体A」の混合物を生じた。 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)\delta$ ：8.3～6.7(2.3H、m、芳香族)、

5.17 (2H, ベンジル), 5.0 (1H, m, H-1'),
4.9 及び 4.8 (1H, 2d, J=6, H-4, 2エビマー),
4.32 及び 3.96 (1H, 2s, H-2'', 2エビマー),
3.68 (1H, dd, J=6, 6, H-3) 及び 1.47 ppm
(3H, 2d, J=6.5, CH₃, 2エビマー)。

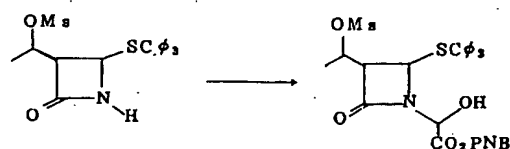
「異性体D」

3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異性体D」は、同様に3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの「異性体」の混合物を生じた。

¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.30~8.60 (2.3H, m, 芳香族), 5.20 (4H, m, ベンジル), 4.83 (1H, 2d, J=5, H=4), 5.50~4.30 (2H, m,

H-1' 及び H-2''), 3.48 (1H, m, H-3),
3.15 (1H, m, O-H), 1.37 及び 1.30 ppm
(3H, 2d, CH₃)。

DD. (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体C) (C₂''におけるエビマー) の製造

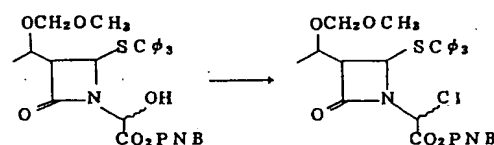


ベンゼン (350 ml) 中水和グリオキシル酸パラニトロベンジル (9.72 g; 42.6ミリモル) の溶液を2h還流し、デーン・スターク・トラップ中で水を共沸により除去した。その溶液に (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S)

3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (1.662g, 3.55ミリモル) を添加し、還流を更に0.5h継続した。次に反応混合物を室温まで冷却し、トリエチルアミン (0.5 ml; 3.5ミリモル) を添加し、攪拌を2h行なつて反応を完了させた。溶媒を蒸発させると白色フオームが残り、これをそのまま次の工程中使用した。¹Hmr (CDCl₃) δ:

8.12 (2H, d, J=9, Hm芳香族), 7.28 (1H, dの部分, Ho芳香族, トリチル), 5.28 (2H, s, -CH₂-PNB), 4.88 (0.5H, s, H-1''), 4.62 (1.5H, m, H-2'' 及び H-4), 4.00 (2H, m, H-1', -OH), 3.15 (1H, m, H-3), 2.73 (3H, s, メシレート 及び 1.30 ppm (3H, d, J=6 Hz, H-2''); ir ν_{max}: 3520 (O-H), 1775 (C=O) 及び 1765 cm⁻¹ (C=O)。

EE. (1'S, 3R, 4R 及び 1'R, 3S, 4S) 3-(1'-メトキシメチル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル-2''-クロロ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体A) の製造



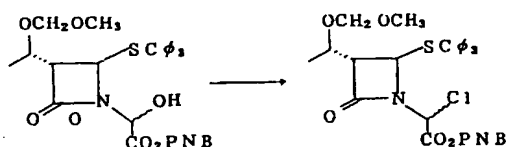
-15℃に冷却したTHF (350 ml) 中3-(1'-メトキシメチル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル-2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの異性体A (7g, 10.9ミリモル) の溶液にピリジン (1.1 ml, 14.2ミリモル) を滴加した。直ちに塩化チオニル (1.0 ml, 14.0ミリモル) を滴加し、この混合物を-15℃において0.5h攪拌した。沈殿を濾過によつて除き、ベンゼ

ンで洗浄した。母液を合して濃縮し、残留物を新しいベンゼンに溶解し、この溶液を活性炭で処理し、母液を濃縮すると標題の化合物が油(6.5g、90%)として残った。

$^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.65~8.35(19H, m, 芳香族)、5.24(2H, s, ベンジル)、3.43(3H, s, OCH_3)及び1.42ppm(3H, d, $J=6$, CH_3)。

FF. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-
-エトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニ
トロベンジル2"-クロロ-2"-アセテート)-4-
-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)の製

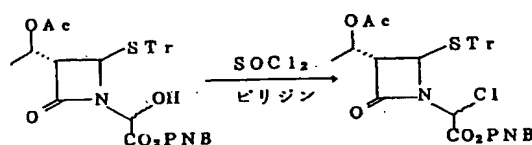
造



(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メ

(1H, 2s, H-2"), 5.27(2H, s, $\text{CH}_2\text{-PNB}$),
4.7(1H, d, H-4), 4.7~3.7(m, $\text{O-CH}_2\text{-O}$,
H-1), 3.5~2.8(m, H-3), 3.12, 3.08
(3H, 2s, O-CH_3), 並びに1.30~0.96ppm
(3H, m, CH_3)。

GG. (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-
アセトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベン
ジル2"-クロロ-2"-アセテート)-4-トリチル
チオ-2-アゼチジノンの製造



「異性体B」

(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ア
セトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル-2"

トキシメトキシ-1'-エチル)-1-パラニトロベンジ
ル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-4-トリチル

チオ-2-アゼチジノン(4.25g、6.62ミリモル)の
冷(氷-MeOH浴) THF(60ml, LAH上蒸留)溶
液をピリジン(0.696ml、8.61ミリモル)及び塩化チ
オニル(0.530ml、8.61ミリモル)で1滴ずつ処理し
た。この混合物を-15℃において30分間攪拌した。沈

殿を母液によつて集め、ベンゼンで洗浄した。このTHF
-ベンゼン溶液を濃縮し、残留物を再びベンゼンに溶解し
た。得られた溶液を炭で処理した、セライトパッド上炭を
除き、次にベンゼン蒸発させて標題の化合物(4.86g、

100%)を得た： $^1\text{r}(\text{CHCl}_3)$ ν_{max} : 1770
(C=O)及び1525 cm^{-1} (NO_2)； $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$
 δ : 8.15, 8.12(2H, 2d, H-芳香族)、7.70
~7.00(17H, m, H-芳香族)、5.62, 5.02

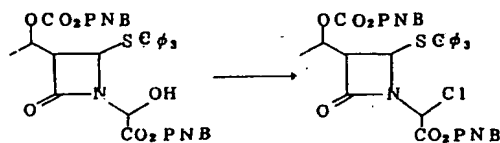
-ヒドロキシ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-
アゼチジノン(N-H 10.88gから)のTHF(L
AH上蒸留)溶液を-15℃(氷-MeOH浴)において
窒素気流中ピリジン(2.19g、22.4ml、27.7ミリモ
ル)及び塩化チオニル(3.3g、20.2ml、27.7ミリモ
ル)で処理した。この混合物を-15℃において20分間

攪拌した。塩を母液で洗浄した。溶媒(THF
+ベンゼン)を蒸発させて残留物を得、これをベンゼン
に取り(温)、炭で処理した。この懸濁液をセライトパ
ッドを通して母液を濃縮し、残留物を再びベンゼンに溶解し

た。得られた溶液を炭で処理した、セライトパッド上炭を
除き、次にベンゼン蒸発させて標題の化合物(4.86g、
100%)を得た： $^1\text{r}(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ ν_{max} : 1780, 1740 cm^{-1} (C=O)
 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.17, 8.21(2H,
2d, $J=8$, H-芳香族)、7.76~6.88(17H,
m, H-芳香族)、5.31, 5.16, 5.12, 4.73(3H,
4s, $\text{CH}_2\text{-PNB}$, CHCl)、5.12~4.55(1H,

m, H-1'), 4.35~4.25 (1H, m, H-4),
3.80~3.45 (1H, m, H-3), 1.90 (3H, s,
CH₃CO), 1.12, 1.07 (3H, J=6.5, CH₃).

HH. 3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル
-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-クロ
ロ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-ア
ゼチジノン(C2"におけるエビマーの混合物)



「異性体C」

-15℃に冷却したTHF(15ml)中3-(1'-パラ
ニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-
(パラニトロベンジル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-
-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン「異性体C」

「異性体B」

「異性体C」について上述した3-(1'-パラニトロベ
ンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニ
トロベンジル2"-クロロ-2"-アセテート)-4-トリ
チルチオ-2-アゼチジノンの「異性体B」を定量的収量
で製造した。¹Hmr(CDC1₃) δ: 8.25~6.90
(2.3H, m, 芳香族), 5.40~5.0 (4H, m, ベン
ジル), 4.82及び4.57 (1H, 2s, H-2"), 4.36
及び4.31 (1H, 2d, J=2.5, H-4), 3.63
(1H, m, J=2.5, J=6.5, H-3), 1.25及び
1.18 ppm (3H, 2d, J=6.5, CH₃); ir
(CHCl₃) ν_{max}: 1780, 1750 (C=O), 並
びに1525 cm⁻¹ (NO₂).

「異性体A」

3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1

(470mg, 0.6ミリモル; C-2"におけるエビマーの
混合物)の溶液にピリジン(58mg, 0.73ミリモル)を
滴加した。直ちに塩化チオニル(86.5mg, 0.73ミリモ
ル)を滴加し、この混合物を-15℃において0.5h攪拌
した。沈殿を濾過によつて除き、ベンゼンで洗浄した。濾
液を合して濃縮し、残留物を新しいベンゼンに溶解し、こ
の溶液を活性炭で処理し、濾過し、濃縮すると標題の化合
物が油として残つた。530mg; 100%。¹Hmr

(CDC1₃) δ: 8.7~6.8 (2.3H, m, 芳香族), 5.53
(1H, s, H-2"), 5.30及び5.17 (4H, 2s, ベン
ジル), 4.52 (1H, d, J=2, H-4), 4.20
~3.70 (1H, m, H-1'), 3.31 (1H, dd, H
-3), 1.27及び1.21 ppm (3H, 2d, J=6.5);
ir(CHCl₃) ν_{max}: 1780, 1750 (C=O) 及
び1525 cm⁻¹ (NO₂).

-エチル)-1'-(パラニトロベンジル2"-クロロ-2"-
アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの
「異性体A」。¹Hmr(CDC1₃) δ: 8.30~6.80
(2.3H, m, 芳香族), 5.45~4.80 (1H, m, H
-1'), 5.18及び5.21 (4H, 2s, ベンジル),
4.87 (1H, 2d, H-4), 4.22及び3.87 (1H,
2s, H-2"), 4.05~3.40 (1H, m, H-3),
1.57及び1.50 ppm (3H, 2d, CH₃).

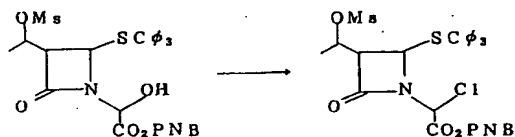
「異性体D」

3-(1"-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'
-エチル-1'-(パラニトロベンジル2"-クロロ-2"-
アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの
「異性体D」(C-2"エビマーの混合物)。¹Hmr
(CDC1₃) δ: 8.30~6.70 (2.3H, m, 芳香族),
5.32~5.10 (4H, m, ベンジル), 5.48及び5.30

(1H, 2s, H-2''), 4.82 (1H, d, J=5, H-4), 5.30~5.20 (1H, m, H-1'), 3.15 (1H, m, H-3), 1.40及び1.30 ppm (3H, 2d, J=6.5, CH₃); ir (CHCl₃) ν_{\max} : 1780, 1750 (C=O) 及び 1525 cm⁻¹ (NO₂).

II. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メタンスルホニロキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-クロロ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)

(C₂"におけるエピマー)の製造

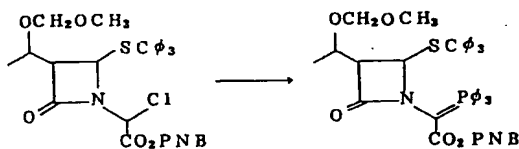


乾燥テトラヒドロフラン(350 ml)中(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メタンスルホニロ

H-6H₂; H-2''); ir ν_{\max} 1779 cm⁻¹ (C=O).

JJ. (1'S, 3R, 4R及び1'R, 3S, 4S) 3-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

(異性体A)の製造

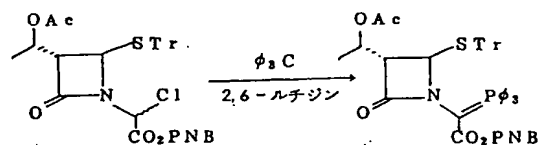


3-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-クロロ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの異性体A(6.6g, 10ミリモル)、トリフェニルホスフィン(33g, 12.5ミリモル)、2,6-ルチジン(1.3 ml, 11ミリモル)及びジオキサン(140 ml)の混合物を2日間還流加熱した。

キシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(24.0g, 35.5ミリモル)の溶液(5℃)にピリジン(36.5g, 46.2ミリモル)及び塩化チオニル(5.5g, 46.2ミリモル)を滴加した。45分間攪拌後、エーテル(100 ml)を添加して塩酸塩を析出させ、それを分別した。母液を蒸発させ、残留物をベンゼン(200 ml)に再溶解し、炭で処理した。溶媒を蒸発させると白色に近いフォームが残り、これをそのまま次の工程中使用した。¹Hmr (CDCl₃) δ : 8.18 (2H, d, J=9, Hm芳香族)、7.72 (17H, m, dの部分, Ho芳香族、トリチル)、5.57及び5.12 (1H, s, H-2'), 5.28 (2H, s, -CH₂PNB)、4.73 (1H, 2d, H-4)、3.21 (1H, 2dq, H-3)、2.78 (3H, 2s, メシレート及び1.21 ppm (3H, 2d,

この溶液をエーテルで希釈し、希酸(5% HCl)、水、希重曹溶液及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上クロマトグラフィー、ベンゼン中10%エーテルで溶離することによつて精製した。適当な面分を濃縮すると標題の化合物がフォーム(1.4g, 13.7%)として残った。ir (KBr) ν_{\max} : 1750 (C=O) 及び 1660~1650 cm⁻¹ (C=C, 芳香族)。

KK. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)



粗(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-
-アセトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル
2"-クロロ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2
-アゼチジノンのジオキサン(100 ml, LAH上新たに
蒸留)溶液を、2,6-ルチジン(297 g, 3.23 ml,
2.772ミリモル)及びトリフェニルホスフィン(9.91
g, 3.78ミリモル)で処理した。この混合物を18h還
流(油浴130°)した。溶媒を蒸発させ、残留物を塩化
メチレンに再溶解した。得られた溶液を希HCl、H₂O、
希水性NaHCO₃、H₂O及びブラインで順次洗浄した。
乾燥し、溶媒を蒸発させると標題の化合物が固体として残
り、これをエーテルでつぶし、濾過によつて集めた(14.6
g, 65.9%) ; $\text{ir}(\text{CH}_2\text{Cl}_2) \nu_{\text{max}} : 1750(\text{C}=\text{O})$ 及び
1620、1610 cm^{-1} (ホスホラン)。
MM. 3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル

流した。この溶液をエーテル及び酢酸エチルで希釈し、5
%水性HCl、水、10%水性NaHCO₃、水及びブライ
ンで洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を蒸発させて残
留物を得、これをシリカゲル(10倍の重量)カラム(10
%エーテル-ベンゼン、エーテル、並びに酢酸エチル)を
通した。標題の化合物は、結晶性固体(3.1g, 4.9%)
mp 189~190°(エーテル)として得られた ; ir
(CHCl₃) $\nu_{\text{max}} : 1750(\text{C}=\text{O})$ 、1620、
1605(ホスホラン)及び1522 $\text{cm}^{-1}(\text{NO}_2)$ 。

異性体C

異性体Bに対して上述したとおり3-(1'-パラニ
トロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パ
ラニトロベンジル-2"-トリフェニルホスホラニリデン-
2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノ
ンの異性体Cを製造した。 $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}} :$

-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル-2"-トリ
フェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4
-トリチルチオ-2-アゼチジノン



異性体B

(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-パ
ラニトロベンジル-ジオキシカルボニル-1'-エチル)-
1-(パラニトロベンジル-2"-クロロ-2"-アセテ
ート)-4-トリチルチオアゼチジノン(異性体B)(4.96
g, 6.22ミリモル、C-2"におけるエビマーの混合物)、
トリフェニルホスフィン(2.47 g, 9.42ミリモル)及
び2,6-ルチジン(740 mg, 0.80 ml, 6.91ミリモル)
の混合物をジオキサン(LAH上新たに蒸留)中30h還

1750(C=O)、1610、1620(ホスホラン)
及び1520 $\text{cm}^{-1}(\text{NO}_2)$; $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta : 8.6 =$
6.7(H、芳香族)、5.22及び4.95(ベンジル)、
4.70(H-4)、2.6(H-3)、1.19及び1.07
ppm(CH₃)。

異性体D

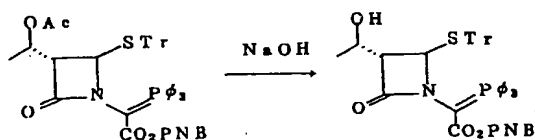
ジオキサン(65 ml; LAHから蒸留)中3-(1'-
(p-ニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)
-1-(p-ニトロベンジル-2"-クロロ-2"-アセテ
ート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(4.598
g, 4.45ミリモル; 純度77%, C-2"におけるエビ
マーの混合物)、トリフェニルホスフィン(1.425 g,
5.44ミリモル; アルドリッチ)及び2,6-ルチジン
(0.65 ml, 580 mg, 5.40ミリモル; アナケミア)の
混合物をN₂中41hゆるやかな還流下に加熱し、反応は

TLCによつて監視した(ベンゼン:エーテル=3:1)。
 暗色の反応混合物を冷却し、EtOAcで希釈し、0.1N
 HCl、水、2% NaHCO₃そして次にブラインで順次洗
 浄した。乾燥(Na₂SO₄)及び溶媒の蒸発によつて暗色の
 油4.18gを得、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂、
 88g; 溶離剤ベンゼン中10~25%エーテル)によつ
 て精製し、標題の化合物1.108g(1.08ミリモル、収量
 24.3%)を帯黄色のフォームとして得た:¹Hmr
 (CDCl₃) δ :1.08(d, J=6Hz, 1'-CH₃);
 ir(ニート) ν_{\max} :1745cm⁻¹(s, C=O)。

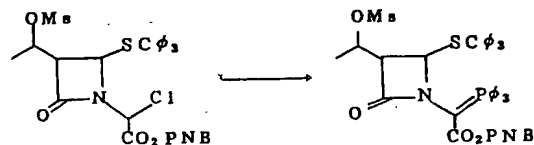
NN. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-
 -メタンスルホニオキシ-1'-エチル)-1-(バラ
 ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン
 -2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチ
 ジノン(異性体C)の製造

製ホスホランを得た; 1.236g(40%)。¹Hmr
 (CDCl₃) δ :2.53及び2.93ppm(3H, 2s, メ
 シレート); ir ν_{\max} :1749及び1620cm⁻¹
 (C=O)。

OO. (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-
 -(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(バラニ
 トロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"
 -アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン
 (異性体B)の製造



メタノール(10ml) THF(60ml)中ホスホラン
 (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-アセ
 トキシ-1'-エチル)-1-(バラニトロベンジル2"-



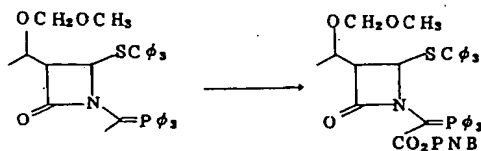
乾燥ジオキサン(350ml)中(1'S, 3S, 4R及び
 1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メタンスルホニオキシ-1'-
 -エチル)-1-(バラニトロベンジル2"-クロロ-2"
 -アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン
 (2.47g, 3.55ミリモル)、トリフエニルホスフィン
 (1.12g, 4.27ミリモル)及び2,6-ルチジン(4.2
 g, 3.91ミリモル)の溶液を窒素気流中19h還流した。
 溶媒を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチルに再溶解し、希HCl、
 NaHCO₃及びブラインで順次洗浄した。シリカゲルカ
 ラム(8.5x12cm)上クロマトグラフィーによつて精製
 を完了した。10%エーテル-ジクロロメタン(1.5リッ
 トル)そして次にエーテル(1.5リットル)で溶離して精

トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-
 トリチルチオ-2-アゼチジノン(4.43g, 5.00ミ
 ル)の溶液を室温において1%水性NaOH(1当量、
 20mlのH₂O中200mg)で処理した。反応の進行をtlc
 によつて追跡した。* この混合物をエーテル-酢酸エチ
 ルで希釈し、HCl、H₂O、水性NaHCO₃、H₂O及びブ
 ラインで洗浄した。溶媒蒸発によつて残留物を得、これを
 ベンゼン-エーテルから結晶化させ(3.7g, 87.7%)
 mp 169.5~170.5°C。ir(CCl₄) ν_{\max} :
 1745(C=O)及び1620cm⁻¹(ホスホラン)。

*混合物を加熱すると反応速度が増大した。

PP. (1'S, 3R, 4R及び1'R, 3S, 4S) 3-(1'-
 -メトキシメチル-1'-エチル)-1-(バラニトロ
 ベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"
 -アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート

(異性体A)の製造

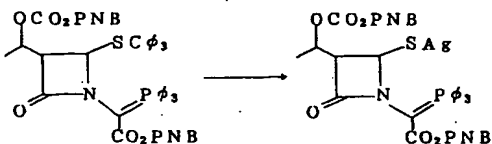


パラニトロベンジルジオキシカルボニル誘導体の異性体Cについて別に記載するとおり銀3-(1'-メトキシメチル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル-2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-3-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体A)を製造した。収量50%。ir(ニート) ν_{max} : 1745 cm^{-1} (C=O)。

QQ. (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 銀2-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート

1745 (C=O)、1605 (ホスホラン) 及び1520 cm^{-1} (NO₂)。

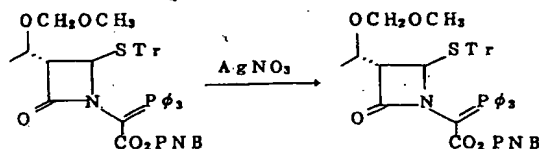
RR. 銀3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレートの製造



「異性体B」

(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-パラニトロベンジルカルボニルジオキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル-2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(1.02g, 1ミリモル)を最初CH₂Cl₂(3ml)

(異性体C)の製造



(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 3-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(887mg, 1.0ミリモル)を最初熱(40℃)メタノール(30ml)に溶解し、ビリジン(103mg, 0.105ml, 1.3ミリモル)で処理し、冷却後、硝酸銀の0.15Mメタノール溶液(87ml, 1.3ミリモル)で処理した。この混合物を23℃において1h攪拌し、冷却(氷浴)し、20分攪拌した。塩を濾過し、冷メタノール及びエーテルで順次洗浄した(3回, 671mg, 87%)。ir(CHCl₃) ν_{max} :

に溶解し、熱(55℃)MeOH(20ml)で希釈した。この熱溶液を最初ビリジン(120ml, 1.17mg, 1.48ミリモル)そして硝酸銀の熱(55℃)0.15Mメタノール性溶液(8ml, 1.2ミリモル)で処理した。この混合物を室温において15分間、次に0℃において2h攪拌した。次にロータリー・エボレーター(浴なし)上10%溶液となるまで濃縮した。メルカプタイドを濾過し、冷(-15℃)メタノールで2回そしてエーテルで3回洗浄した。(917mg, 100%)。ir(ヌジヨール・ムル) ν_{max} : 1745 (C=O)、1600 (ホスホラン) 及び1517 cm^{-1} (NO₂)。

「異性体C」

「異性体B」について上述したとおり銀3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデ

ン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレー

ト、「異性体C」を製造した； i_r (ヌジヨール) ν_{max} :

1745 (C=O) 及び 1600 cm^{-1} (ホスホラン)。

「異性体D」

3-(1'-p-ニトロベンジルカルボニルジオキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの異性体D (145mg, 0.142ミリモル)の溶液を、最初 CH_2Cl_2 (5ml)に溶解し、55°~60°において CH_2Cl_2 を除き、熱MeOH (4ml)を添加することによつて調製した。上の溶液にMeOH中 AgNO_3 の熱溶液 (0.15M, 1.14ml, 0.17ミリモル, 1.2当量)、次いでビリジン (14 μL , 0.17ミリモル, 1.2当量)を添加した。この混合物を室温において2hそして0°において1h攪拌した。メルカプタイドを濾過によつ

-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (1g, 1.19ミリモル)の溶液^{*}を、ビリジン (124 μL , 121.3mg, 1.53ミリモル)そして10°CにおいてMeOH中硝酸銀の0.15M溶液 (15ml, 2.25ミリモル-又は銀メルカプタイドの沈殿が生じなくなるまで)で処理した。この混合物を1h攪拌し、約10%の濃度になるまでロータリー・エバポレーター (浴なし)上濃縮した。溶媒を溜別した。ケーキを1回MeOHそして3回エーテルで洗浄し、高真空下吸引した (954mg, 100%)。

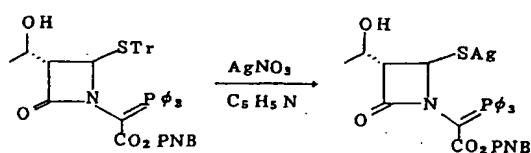
i_r (ヌジヨール・ムル) ν_{max} : 3500~3400 (O-H), 1752 (C=O) 1595 (ホスホラン) 及び 1525 cm^{-1} (NO_2)

^{*}結晶性物は、最初 CH_2Cl_2 に溶解した。

TT. (1'R, 3R, 4R及び1'S, 3S, 4S) 4-アセチルチオ-3-(1'-ニトロベンジルジオキシカルボ

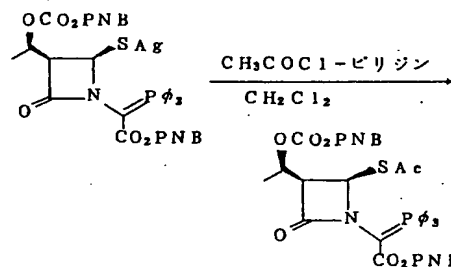
ニル-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート (異性体B)の製造

SS. (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 銀3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート (異性体B)の製造



MeOH (10ml)中(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-

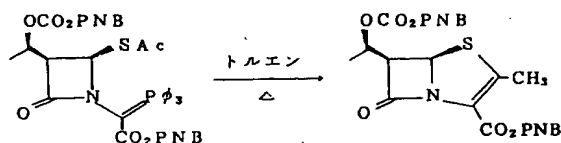
ニル-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン (異性体D)



ビリジン (30 μL , ~0.37ミリモル; フィッシャー)を含有する CH_2Cl_2 (5ml)中銀3-(1'-p-ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート (異性体D) (85mg, 0.095ミリモル)の溶液に攪拌下0~5°Cにおいて $\text{CH}_3\text{COC1}$ (20 μL , 0.28ミリモル)を添加し、混合物を0~5°Cにおいて30分間攪拌した。生成した沈

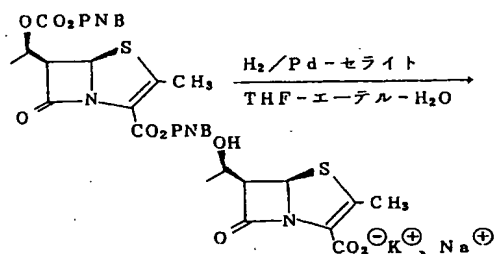
酸を H_2O で洗淨した。 CH_2Cl_2 で洗淨した。 H_2O 及び洗液を合し、ブライン、希 HCl 、飽和 NaHCO_3 そして次にブラインで洗淨し、乾燥(Na_2SO_4)し、蒸発させて標題の化合物75mg(0.091ミリモル、粗収量95%)をシロップとして得た; $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)\delta:2.33(\text{s}, -\text{SOOCOCH}_3)$; $\text{ir}(\text{ニート})\nu_{\text{max}}:1750(\beta\text{-ラクタム、エステル})$ 、1695(チオエステル)、1520及び1350 $\text{cm}^{-1}(\text{NO}_2)$ 。

UU. (1'R, 5R, 6R 及び 1'S, 5S, 6S) 2-メチル-6-(1'-p-ニトロベンジルジオキシカルボニルメチル-ベネム-3-カルボン酸シス-p-ニトロベンジル(異性体D))



芳香族H); $\text{ir}(\text{ニート})\nu_{\text{max}}:1780(\beta\text{-ラクタム})$ 、1750($-\text{OCO}_2-$)、1710(エステル)、1520及び1350 $\text{cm}^{-1}(-\text{NO}_2)$ 。

VV. (1'R, 5R, 6R 及び 1'S, 5S, 6S) 6-(1'-ヒドロキシエチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸カリウム及びナトリウム(異性体D)の製造



THF(5ml)中上のベネムエステル(24mg、0.044ミリモル)の溶液をエーテル(10ml)、水(5ml)、炭酸緩衝液(1.00ml、0.05モルpH7.00:フィッシャール)及び30%Pd-セライト(50mg、エンゲルハート)

トルエン(30ml)中上のアセチルチオアセチジノンの

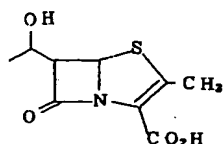
溶液を N_2 気流中7h還流加熱した。溶媒を蒸発後、残留物をhplc(SiO_2 ; 溶離剤、ベンゼン:エーテル=3:1)で精製してベネムエステル24mg(0.044ミリモル、収量49%)をシロップとして得た。(注:この油は、THF-エーテル又は CH_2Cl_2 -エーテルから結晶化させることができなかった; $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)\delta:1.40(3\text{H}, \text{d}, J=6.5\text{Hz}, 1'-\text{CH}_3)$ 、2.38(3H, s, 2- CH_3)、4.07(1H, dd, $J_{5,6}=4\text{Hz}$, $J_{6,1}=9\text{Hz}$, 6-H)、5.05~5.30~5.34~5.59(2H, AB型, 3- $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{-Ar}$)、5.30(2H, s, 1'- $\text{OCO}_2\text{-CH}_2\text{-Ar}$)、5.1~5.6(1H, m, 1'-H)、5.68(1H, d, $J_{5,6}=4\text{Hz}$, 5-H)、7.49~7.64~8.18~8.33(4H, $\text{A}_2'\text{B}_2'$, 1'-芳香族H)、7.53~7.68~8.18~8.33(4H, $\text{A}_2'\text{B}_2'$, 3-

と混合した。この混合物を35psiにおいて室温で21.5h水素添加した。触媒を除去(セライト上)して後、水性を分離し、エーテルで洗淨し、凍結乾燥して標題のナトリウム及びカリウム塩の混合物12mgを白色粉末として得た; $^1\text{Hmr}(\text{D}_2\text{O})\delta:1.23(3\text{H}, \text{d}, J=6\text{Hz}, 1'-\text{CH}_3)$ 、2.27(3H, s, 2- CH_3)、3.85(1H, dd, $J_{5,6}=4\text{Hz}$, $J_{6,1}=9\text{Hz}$, 6-H)、4.3(1H, m, 1'-H)及び5.65ppm(1H, d, $J_{5,6}=4\text{Hz}$, 5-H); $\text{ir}(\text{ヌジヨール})\nu_{\text{max}}:1755(-\text{ラクタム})$ 及び1570 $\text{cm}^{-1}(-\text{CO}_2^-)$; $\text{uv}(\text{H}_2\text{O})\lambda_{\text{max}}:297(*23000, \text{K塩として計算})$ 、258(*19000, K塩として計算)。このものは、アセチルチオアセチジノンの2-メチルベネム-3-カルボン酸のジ陰イオンとのアルドール縮合によつて製造した標題の化合物の試料と同一であつた(^1Hmr , ir , uv)。

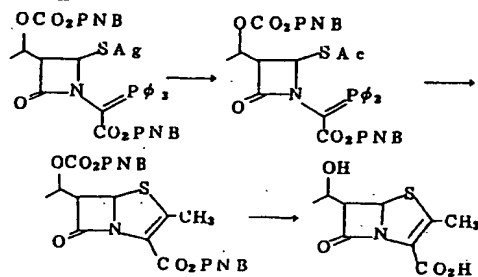
例 35

(1'S, 5R, 及び 1'R, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸

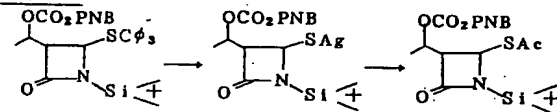
(異性体C)



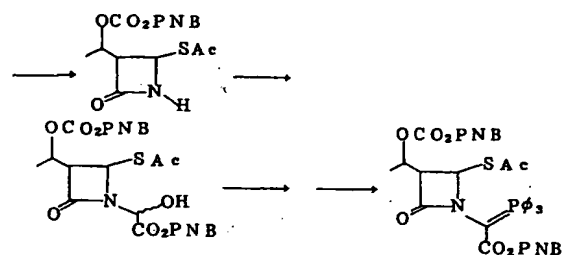
方法A:



方法B:

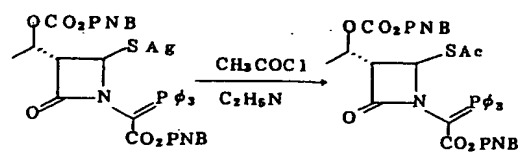


4S) 銀3-(1'-パラニトロベンジル-ジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(異性体C)(1.14g, 1.30ミリモル)をピリジン(0.6ml, 0.74ミリモル)そして1滴づつ塩化アセチル(236mg, 0.213ml, 3.00ミリモル)で処理した。反応混合物を-15℃において1h搅拌した。沈殿を濾過し、エーテルで洗浄した。母液を2%水性HCl、水、2%水性NaHCO₃、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。溶媒蒸発の際の残留物をエーテル中つぶした(895mg, 83.7%, mp 184~5℃分解); ν_{max} (CHCl₃): 1775, 1695(C=O), 1620及び1605cm⁻¹(ホスホラン)。分析 C₂₄H₂₆N₃O₁₁SSIとして計算値: C 61.38, H 4.42, N 5.11, S 3.90; 実験値: C



方法A

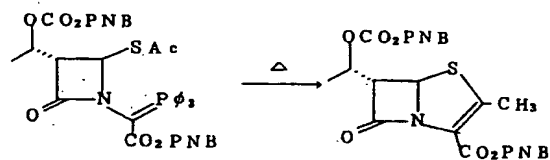
1) (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 4-アセチルチオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(異性体C)



CH₂Cl₂(60ml)中(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R,

61.26, H 4.49, N 4.88, S 4.26。

2) (1'S, 5R, 6S及び1'R, 5S, 6R) 2-メチル-6-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-ペネム-3-カルボン酸パラニトロベンジル(異性体C)



トルエン(60ml)中(1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 4-アセチルチオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(異性体C)(855mg, 1.04ミリモル)の溶液を4.5h還流加熱した。溶液を濃縮した際の残留物をシリカゲル(10g)カラム(ベンゼン中1

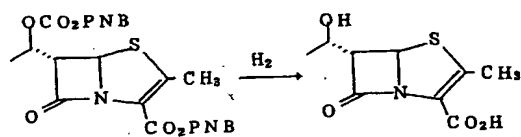
多エーテル)に通して純標題の化合物(393mg, 69.6%)、mp 157~158°C (CHCl₃-エーテル)を得た; ir (CHCl₃) ν_{\max} : 1785, 1745, 1710 (C=O) 及び 1525 cm⁻¹ (NO₂); ¹Hmr (CDCl₃) δ : 8.30~7.2 (8H, m, H-芳香族)、5.46 (1H, d, J=1.8, H-5)、5.40~5.0 (5H, m, z CH₂-PNB 及び H-1')、3.95 (1H, dd, J=1.8, J=5.4, H-6)、2.35 (3H, s, CH₃) 及び 1.43 ppm (3H, d, J=5.4, CH₃); 分析 C₂₄H₂₁N₃O₁₀S として計算値: C 53.04, H 3.89, N 7.73; 実験値: C 52.76, H 3.86, N 7.69。

3) (1'S, 5R, 6S 及び 1'R, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-1'-エテル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸 (異性体 C)

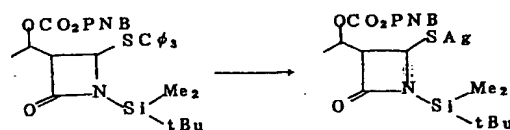
留物をエーテルでつぶして標題の化合物(57mg, 65.6%)を得た。ir (KBr) ν_{\max} : 3580~3300 (O-H)、1755 及び 1660 cm⁻¹ (C=O); uv (EtOH) λ_{\max} 311 (ε 6538)、262 (ε 3672); ¹Hmr (DMSO-d₆) δ : 5.57 (1H, d, J=1.7, H-5)、4.02 (1H, m, H-1')、3.75 (1H, dd, J=1.7, J=3.5, H-6)、2.23 (3H, s, CH₃) 及び 1.23 ppm (3H, d, CH₃)。

方法 B

1) 銀(1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エテル)-2-アゼチジノン-4-チオレート (異性体 C)



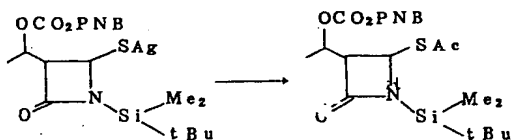
(1'S, 5R, 6S 及び 1'R, 5S, 6R) 2-メチル-6-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エテル) ペネム-3-カルボン酸パラニトロベンジル(206mg, 0.379ミリモル)、THF-エーテル-H₂O (30ml, 40ml, 20ml)、0.05M pH 7緩衝液(7.64ml, 0.382ミリモル) 及びセライト上30%Pd (500mg) よりなる混合物を42psi H₂においてバル振とう機上16時間水素添加した。触媒を濾過し、水洗した。水相をエーテルで洗浄し(3回)、冷1%水性HClで少量づつ酸化(pH 2.5まで)にし、各HCl添加の間に酢酸エチル(15×20ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を合し、ブライン(3×30ml)で洗浄した。溶媒を蒸発させ、残



1'-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エテル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンの異性体C(19, 143ミリモル)を熱メタノール(12ml)中撹拌することにより溶解した。メタノール(12ml)中硝酸銀(0.59g)の溶液、次いでピリジン(0.13ml)を添加した。この混合物を室温において1hそして0°Cにおいて2hはげしく撹拌した。固体銀メルカプタイドを濾過によつて集め、エーテルで洗浄した352mg(46%)。ir ν_{\max} : 1735 cm⁻¹ (C=O)。

2) (1'S, 3S, 4R 及び 1'R, 3R, 4S) 4-アゼチルチオ-1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'

-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-2-アゼチジノン(異性体C)



ジクロロメタン(40 ml)中銀1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-2-アゼチジノン-4-チオレートの異性体C(880 mg)の溶液に0℃において攪拌下ピリジン(0.57 ml)、次いで、1滴ずつ、塩化アセチル(0.49 ml)を添加した。この混合物を0℃において0.5 h攪拌し、固体を濾過によつて除き、濾液をエーテルで希釈し、水性塩酸(2%)、水、重曹(2%)及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮すると標題のものが油(610 mg)として残った。¹Hmr(CDC1₃) δ: 8.2及び7.48

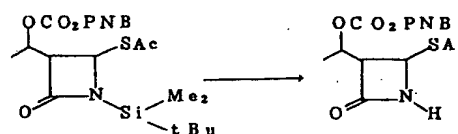
(2 ml)の混合物に溶解し、室温において48 h攪拌した。この溶液を水(100 ml)で希釈し、ジクロロメタン(4×20 ml)で抽出した。有機抽出液を合し、重曹(2%)及びブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮すると粗の標題の化合物が油として残った。シリカゲル(30 g)上クロマトグラフィー、ベンゼン中5%エーテルで溶離することによつて精製を行なつた(650 mg)。ベンゼンから結晶化させて白色固体を得た。¹Hmr(CDC1₃) δ: 8.15及び7.45(4H、2d、芳香族)、6.18(1H、N-H)、5.19(2H、s、ベンジル)、5.05(2H、m、H-4及びH-1')、3.35(1H、dd、J=2.5、4.5、H-3)、2.34(3H、s、CH₃)及び1.42 ppm(3H、d、J=6.5、CH₃)；ir ν_{max}: 1780、1750、1695 cm⁻¹(C=O)。

4) (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 4-アセチル

(4H、2d、芳香族)、5.40(1H、d、J=2.2、H-4)、5.2(2H、s、ベンジル)、5.3~4.9(1H、m、H-1')、3.42(1H、dd、J=2、H-3)、2.32(3H、s、CH₃)、1.40(3H、d、J=6.5、CH₃)、0.95(9H、s、*t*-Bu)及び0.2 ppm(6H、CH₃)。

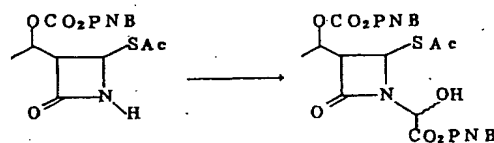
3) (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 4-アセチル

チオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-2-アゼチジノン(異性体C)



上のS-アセチルN-*t*-ブチルジメチルシリル-アゼチジノン誘導体の異性体C(1.4 g)をTEA(0.5 ml)、水(0.5 ml)、メタノール(3 ml)及びジクロロメタン

チオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(C-2"におけるエビマー)(異性体C)



4-アセチルチオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-2-アゼチジノン(750 mg)、水和グリオキシ酸パラニトロベンジル(525 mg)及びベンゼン(50 ml)を、3 Å分子ふるいを充填したディーン及びスターク装置上3日間還流加熱した。グリオキシレート第二の部分(52 mg)を添加し、攪拌を更に2日間継続した。この混合物をエーテルで希釈し、塩酸(2%)、水、重曹(2%)及び水で洗浄し、乾燥し、濃縮す

ると油状残留物(975mg)が残った。シリカゲル上クロマトグラフィー、ベンゼン-エーテル(85:15)を用いる溶離して純粋な標題の化合物を得た。 ^1Hmr (CDCl_3)

δ : 8.25~6.75(8H, m, 芳香族)、5.30及び5.12(4H, 2s, ベンジル)、5.05~4.70(1H, H-2''), 4.45~4.35(1H, 2d, H-4)、4.50~4.10(1H, m, H-1')、3.30(1H, m, H-2及び1.25ppm(3H, 2d, CH_3),

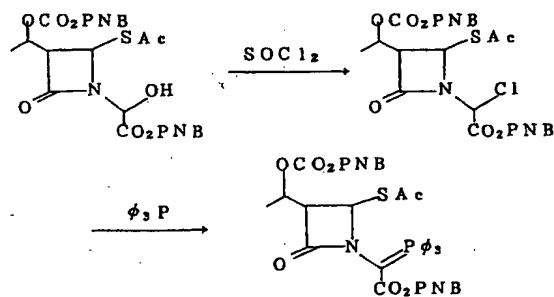
5) (1'S, 3S, 4R及び1'R, 3R, 4S) 4-アセチルチオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)2-アゼチジノン(異性体C)

を合して濃縮し、C-2"クロロ化合物のエビマーの粗混合物を得た。 THF (20ml)に溶解し、トリフェニルホスフィン(314mg, 1.2ミリモル)及び2,6-ルチジン(129mg, 1.2ミリモル)を添加し、この溶液を45℃において4日間攪拌した。固体を濾過によつて除き、ベンゼンで洗浄し、濾液を合して濃縮すると油が残し、そのスペクトル特性及びt_{1c}挙動は、対応する銀チオレートのアシル化により製造した標題の化合物の試料と同一であった。

所望のベネム生成物は、例35(方法A)の工程2及び3の方法に従つて標題の化合物を反応させることによつて製造することができる。

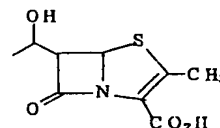
例 36

(1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸

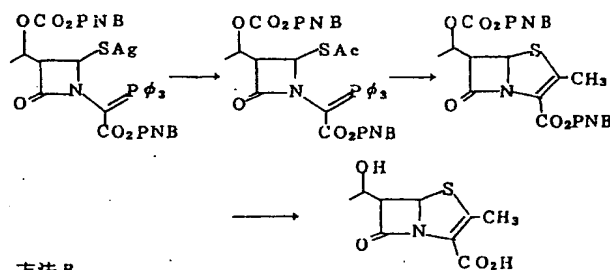


4-アセチルチオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(577mg, 1ミリモル)を無水 THF (10ml)に溶解し、この溶液にビリジン(95mg, 1.2ミリモル)を添加した。この溶液を0℃に冷却し、塩化チオニル(143mg, 1.2ミリモル)をゆつくり添加した。この混合物を0℃において30分間攪拌し、少量のエーテルで希釈し、濾過によつて不溶の塩を除き、エーテルで洗浄した。濾液

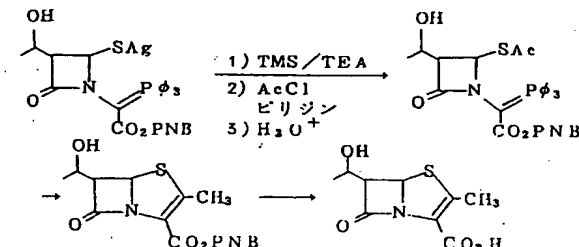
(異性体B)



方法A

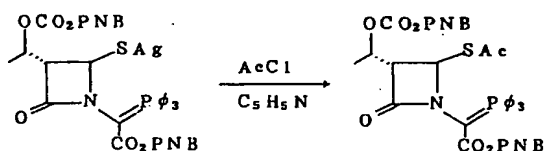


方法B

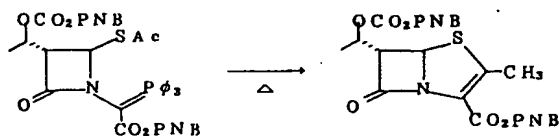


方法 A

- 1) (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 4-アセチル
チオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカル
ボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"
-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)
-2-アゼチジノン(異性体B)



CH_2Cl_2 (20 ml) 中 (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 銀3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)1'-パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート(異性体B) (917 mg, 1.03ミリモル) の溶液を-15℃(氷-MeOH浴)においてビ



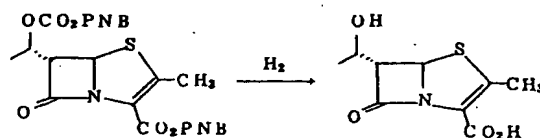
(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 4-アセチルチオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン (650 mg, 0.791ミリモル) の溶液をトルエン中7b電流させた。溶媒を蒸発させて濃縮した溶液をシリカゲルカラム(10倍の重量)に通し、白色固体として標題の化合物(0.5%エーテル-ベンゼンないし2%エーテル-ベンゼン)を得た; 77%, mp 134~135℃(CH_2Cl_2 -エーテル); $\text{IR}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}$: 1785, 1745, 1705($\text{C}=\text{O}$)及び1525 cm^{-1} (NO_2); $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta$: 8.20(2H, d, H_o芳香族), 7.60

リジン(242 μL , 247mg, 3.13ミリモル)そして1滴づつ塩化アセチル(142 μL , 157mg, 20ミリモル)で処理した。この混合物を-15℃において15分間攪拌し、固体を濾過し、エーテルで洗浄した。有機溶液を2%水性HCl、水、2%水性 NaHCO_3 、水及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 上乾燥した。溶媒を蒸発した際の残留物をエーテルから結晶化させた(710mg, 80%, mp 183~185℃; $\text{IR}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}$: 1755, 1695($\text{C}=\text{O}$), 1620, 1605(ホスホラン)及び1625 cm^{-1} (NO_2);

- 2) (1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 2-メチル-6-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-エチル)-ベネム-3-カルボン酸パラニトロベンジル(異性体B)

(2H, d, H_m芳香族), 5.55(1H, d, $J=1.5$, H-a), 5.5~4.75(5H, m, 2 CH_2 -PNB, H-1'), 3.86(1H, dd, $J=7.8$, $J=1.5$, H-6), 2.38(3H, s, CH_3)及び1.50ppm(3H, d, $J=6.3$, CH_3); 分析 $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$ として計算値: C 53.04, H 3.89, N 7.73, S 5.90; 実験値: C 53.05, H 3.98, N 7.63, S 6.02。

- 3) (1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸(異性体B)



(1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 2-メチル-6-(1'-パラニトロベンジルジオキシ-1'-エチル)ベネ

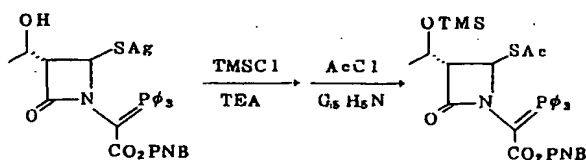
ム-3-カルボン酸パラニトロベンジル(異性体B)(65
mg、0.12ミリモル)、0.05M pH 7 緩衝液(1.06
当量)、H₂O-THF-エーテル(10ml、10ml、25ml)
の混合物をバル水素添加装置中セライト上30%Pd
(200mg)を使用して50psi H₂において46h振
とうした。触媒を濾過し、少量の水で洗浄した。水相をエ
テルで洗浄(3回)し、1%冷水性HClで少量づつ酸性
にし、HClの各添加の間に酢酸エチルで抽出し、ブライ
ンで飽和させ、酢酸エチルで十分抽出した。酢酸エチル抽
出液を合し、ブラインで洗浄(5回)し、乾燥(MgSO₄)
した。溶媒蒸発によつて固体残留物が得られ、これを塩化
メチレンでつぶした(19.4mg、71%)。ir(ヌジヨ
ール) ν_{\max} : 3500(O-H)、1785、1672
 cm^{-1} (C=O); uv(EtOH) λ_{\max} : 260(ϵ
3450)、309(ϵ 6400); ¹Hmr(DMSO-d₆)

THF(25ml)中(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R,
4S)銀3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(パラ
ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"
-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート
(505mg、0.715ミリモル)を-15℃(氷MeOH
浴)に冷却し、トリエチルアミン(289mg、398μL、
2.86ミリモル)で1滴づつ、トリメチルクロロシラン
(310mg、3.62μL、2.85ミリモル)そして最後に
イミダゾール(50mg、0.734ミリモル)で処理し、-
15℃において3hそして室温において16h攪拌した。
(アリコートのirは、ヒドロキシル基が存在しないこと
を示した)。この混合物を-15℃に冷却し、CH₂Cl₂
(20ml)で希釈し、ビリジン(226mg、231μL、
2.86ミリモル)及び塩化アセチル(168mg、152μL、
2.14ミリモル)で処理し、0.5h攪拌し、エーテルで

δ : 5.54(1H, d, J=1.5, H-5)、3.88
(1H, m, H-1')、4.2~3.5(2H, bs, O-H)、
3.65(1H, dd, J=6.5, J=1.5, H-6)、
2.28(3H, s, CH₃)及び1.15ppm(3H, d,
J=6, CH₃)。

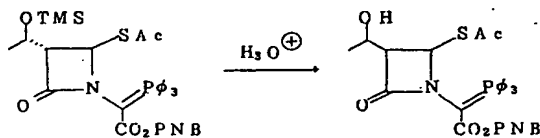
方法 B

1) (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S)4-アセチル
チオ-3-(1'-トリメチルクロキシ-1'-エチル)
-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホ
ホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン
(異性体B)



希釈し、希水性HCl、水、5%水性NaHCO₃、水及び
ブラインで洗浄し、乾燥した。溶媒をロータリー・エバポ
レーター上除去し、残留物を、シリカゲルカラム(1:10
比、ベンゼン中3%ないし10%のエーテル)を通して濾
過することによつて精製して少量の脱シリル化誘導体(30
mg、7.8%)が混在する標題の化合物(360mg、84.2
%)を得た。ir(液体フィルム) ν_{\max} : 1750、
1790(C=O)、1620(ホスホラン)及び1518
 cm^{-1} (NO₂)。

2) (1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S)4-アセチル
チオ-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-
(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニ
リデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(異性
体B)



(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 4-アセチル
チオ-3-(1'-トリメチルシリロキシ-1'-エチル)-1
(パラニトロベンジル 2"-トリフエニルホスホラニリ
デン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(360mg,
0.504ミリモル)の溶液をTFA(3滴)で処理し、室
温において18h攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希
釈し、水、希水性NaHCO₃、水及びブラインで洗浄し、
乾燥(MgSO₄)した。溶媒蒸発によつて標題の化合物を
得た(334mg, 100%) ; $\text{ir}(\text{CHCl}_3)$ ν_{max} :
1755, 1690(C=O), 1620, 1605(ホ
スホラン及び1520cm⁻¹(NO₂)).

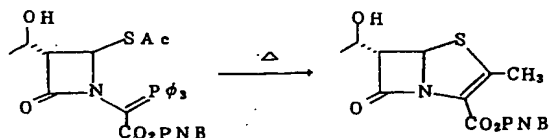
3) (1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 2-メチル

1608(C=O)及び1525cm⁻¹(NO₂) ; ^1Hmr
(CDCl₃) δ : 8.20(2H, d, J=7, H_a芳香族),
7.60(2H, d, 芳香族), 5.57(1H, d, J=2,
H-5), 5.29(2H, ABqの中心, J=15, CH₂
-PNB), 4.2(1H, dq, J=7, J=6, H-1'),
3.67(1H, dd, J=7, J=2, H-6), 2.33
(3H, s, CH₃)及び1.33ppm(3H, d, J=6,
CH₃) ; 分析 C₁₆H₁₆N₂O₆Sとして計算値 : C 52.74,
H 4.43, N 7.69, S 8.80 ; 実験値 : C 52.67, H
4.41, N 7.71, S 8.96。

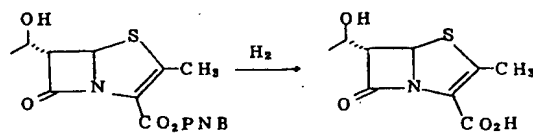
4) (1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 6-(1'-
ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-
カルボン酸(異性体B)

6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)ベネム-3-カ

ルボン酸 パラニトロベンジル(異性体B)



トルエン(40ml)中(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R,
4S) 4-アセチルチオ-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エ
チル)-1(パラニトロベンジル 2"-トリフエニルホス
ホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン
(410mg, 0.638ミリモル)の溶液を7h還流した。
トルエンを部分的に蒸発させた。残留物をシリカゲル(1
対12比)カラム(ベンゼン中3%, 4%及び5%のエー
テル)に通して標題の化合物(151mg, 65%)を白色
固体mp 161~161.5℃として得た ; $\text{ir}(\text{CDCl}_3)$
 ν_{max} : 3600, 3500~3400(OH), 1780,

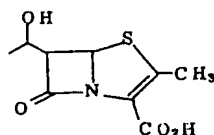


(1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 6-(1'-ヒ
ドロキシ-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボ
ン酸パラニトロベンジル(89mg, 0.244ミリモル),
THF-H₂O-エーテル(15ml, 10ml, 30ml),
0.05M pH7緩衝液(5.06ml, 0.253ミリモル)及
びセライト上30%Pd(250mg)の混合物をバル水素
添加装置上45psi H₂において35h振とうした。前
述したのと同じ仕上によつて標題の化合物(32mg, 57
%)が得られた。

例 37

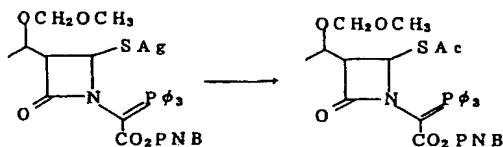
(1'S, 5R, 6R及び1'R, 5S, 6S) 6-(1'-ヒド
ロキシ-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸

(異性体A)



- 1) (1'S, 3R, 4R及び1'R, 3S, 4S) 4-アセチル
チオ-3-(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-
1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホ
ラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン

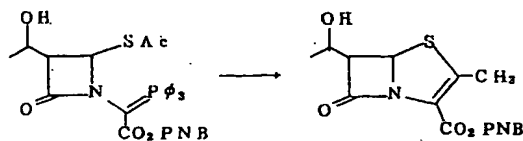
(異性体A)



パラニトロベンジルジオキシカルボニル誘導体の異性体
Cについて別に記載したとおり4-アセチルチオ-3-
(1'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(パラニト

フェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼ
チジノンの異性体A(500mg、0.68ミリモル)を添加
し、水中15分そして室温において3h撹拌した。反応混
合物を撹拌し、ジクロロメタンを添加し、この溶液を重曹、
水、並びにブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して標題の化
合物(450mg、96%)を得た; $\text{ir}(\text{ニート}) \delta_{\text{max}}$:
3400(OH)、1745及び1690 cm^{-1} (C=O)。

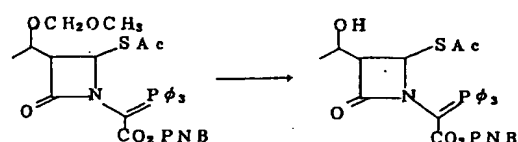
- 3) (1'S, 5R, 6R及び1'R, 5S, 6S) 6-(1'-
ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルペネム-3-
カルボン酸パラニトロベンジル(異性体A)



パラニトロベンジルジオキシカルボニル誘導体の異性体
Cについて記載したとおり製造し、収量45%。 ^1Hmr

ロベンジル-2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-ア
セテート)-2-アゼチジノンを製造した。収量85%。
 $\text{ir}(\text{ニート}) \nu_{\text{max}}$: 1750及び1690 cm^{-1} (C
=O)。

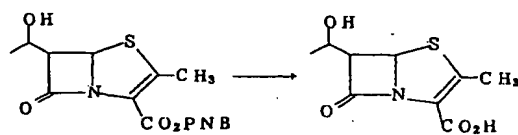
- 2) (1'S, 3R, 4S及び1'R, 3S, 4R) 4-アセチル
チオ-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-
(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニ
リデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(異性
体A)



トリフロ酢酸(50ml)及び水(10ml)の冷溶液
(0℃)に4-アセチルチオ-3-(1'-メトキシメトキ
シ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル-2"-トリ

(CDCl_3) δ : 7.95(4H, ABq、芳香族)、5.68
(1H, d, J=4.0, H-5)、5.33(2H, ABq、
ベンジル)、4.3(1H, m, H-1')、3.8(1H,
dd, J=4.0, H-6)、2.41(3H, s, CH_3)、
2.31(1H, s, OH)、並びに1.42ppm(3H, d,
J=6, CH_3); $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}$: 3100~
3600(OH)、1780及び1710 cm^{-1} (C=O)。

- 4) (1'S, 5R, 6R及び1'R, 5S, 6S) 6-(1'-
ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルペネム-3-
カルボン酸(異性体A)



6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-2-メチルペネ
ム-3-カルボン酸パラニトロベンジルの異性体A(82

等、0.2ミリモル)、セライト上パラジウム(30%、400mg)、THF(10ml)、エーテル(25ml)、水(10ml)及び緩衝液(0.05M、pH7、フィッシャー#SO-B-108)(4ml)の混合物をバル振とう機上45psiの初期水素圧において4h水素添加した。触媒をセライト上ろ過によつて除き、水洗した。ろ液をエーテルで洗浄し、水層を冷塩酸(0.25M)中酸性にし、酢酸エチル(5×10ml)で抽出した。有機抽出液を合してブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。フォーム状固体をエーテル中つぶして白色固体(20mg、44%)を得た。

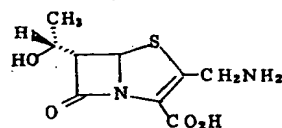
ir(スジヨール) ν_{\max} : 3500(OH)、1765及び1665 cm^{-1} (C=O); uv(EtOH) λ_{\max} : 301(ϵ 5922)、260(ϵ 4280)

例 38

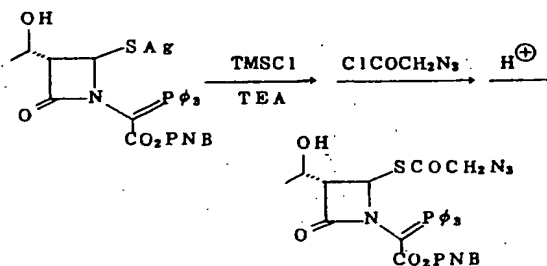
(1'R, 5R, 6S及び1'S, 5S, 6R) 2-アミノメチル

4S) 銀3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート(970mg、1.37ミリモル、対応するトリチル1gから)の冷(氷-MeOH浴)懸濁液をトリメチルクロロシラン(0.695ml、595mg、5.48ミリモル)、トリエチルアミン(0.765ml、555mg、5.49ミリモル)及びイミダゾール(50mg、0.734ミリモル)で1滴づつ処理した。この混合物をN₂中17h攪拌し、次に-15℃(氷-MeOH浴)に冷却し、塩化アジドアセチル(406mg、3.40ミリモル)を添加した。30分間それを攪拌した(反応の進行は、t_{lc}によつて追跡した)。固体をろ過し、エーテルで洗浄した。ろ液を更にエーテルで希釈し、1%水性HCl、水、1%水性NaHCO₃、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。溶媒蒸発の際の残留

-6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-ベネム-3-カルボン酸(異性体B)

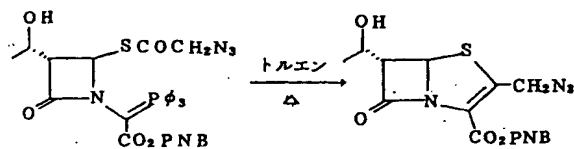


(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S) 4-アジドアセチルチオ-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン(異性体B)



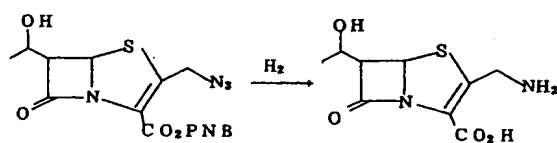
THF(40ml)中(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R,

物も湿つたCH₂Cl₂(50ml)に取り、TFA(3滴、TMS-エーテルの開裂はt_{lc}によつて追跡)で処理した。次にこの塩化メチレン溶液を1%水性NaHCO₃、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)した。残留物をシリカゲル(8倍の重量)カラム(ベンゼン-エーテル1:1、エーテル及び酢酸エチル-エーテル1:1)に通して標題の化合物(565mg、69.8%)を得た; ir(フィルム) ν_{\max} : 3500~3200(O-H)、2100(N₃)、1755、1609(C=O)、1620~1605(ホスホラン及び1518 cm^{-1} (NO₂)). (1'R, 5R, 6S, 及び1'S, 5S, 6R) 2-アジドメチル-6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-ベネム-3-カルボン酸パラニトロベンジル(異性体B)



トルエン 100 ml 中 (1'R, 3S, 4R 及び 1'S, 3R, 4S) 4-アジドアセチルチオ-3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル 2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン (500 mg, 0.731 ミリモル) の溶液を N₂ 中 30 分間還流した。この溶液を真空濃縮し、残留物をシリカゲル (5 g) カラム (3.5~4 多エーテル-ベンゼン) に通し、標題の化合物 (193 mg, 65.1%) を帯黄色固体として得た。¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.13 (2H, d, H_o 芳香族), 7.52 (2H, d, H_m 芳香族), 5.59 (1H, d, J=1.8, H-5), 5.27 (2H, ABq の中心, J=13.5, CH₂-PNB), 4.50 (2H, ABq の中心,

J=1.6, CH₂-N₂), 4.15 (1H, m, H-1'), 3.73 (1H, dd, J=6.3, J=1.8, H-6), 1.92 (1H, d, J=4, O-H) 及び 1.33 ppm (3H, d, J=6.3, CH₃); ir (CHCl₃) ν_{max}: 2110 (N₂), 1785, 1705 (C=O) 及び 1520 cm⁻¹ (NO₂)。 (1'R, 5R, 6S 及び 1'S, 5S, 6R) 2-アミノメチル-6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-ベネム-3-カルボン酸 (異性体 B)



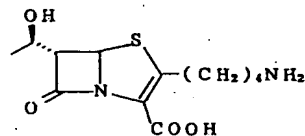
THF-エーテル-水 (6 ml, 6 ml, 15 ml) 中 (1'R, 5R, 6R 及び 1'S, 5S, 6R) 2-アジドメチル-6-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-ベネム-3-カルボン

酸パラニトロベンジルの溶液をバル水素添加装置中 40 psi H₂ において炭上 10% Pd (100 mg) を使用して 25 h 振とうした。触媒を濾過し、少容の水で洗浄した。水層をエーテル (3 回) で洗浄し、凍結乾燥して標題の化合物を得た (11 mg, 7.3%)。¹Hmr (D₂O) δ: 5.75 (1H, d, J=2, H-5), 4.30 (1H, m の中心, J=6.5, H-1'), 4.02 (1H, dd, J=6.5, J=2, H-6) 及び 1.37 ppm (3H, d, J=6.5, CH₃); ir (ヌジヨール) ν_{max}: 3550~2450 (O-H, N-H), 1765 (C=O) 及び 1600 cm⁻¹ (CO₂⁻); uv (H₂O) λ_{max}: 309 (ε 3650), 255 (ε 2815)。

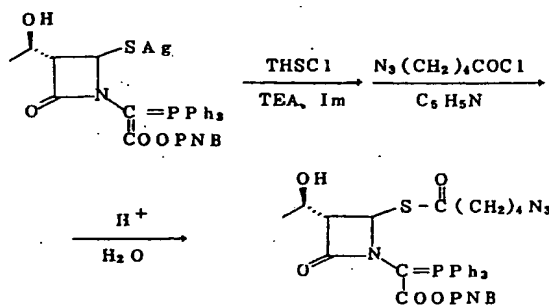
例 3.9

(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) 2-(4-アミノ-ブチル)-6-(1'-ヒドロキシ-エチル)-ベ

ネム-3-カルボン酸 (異性体 B)



(1'R, 3S, 5R および 1'S, 3R, 5S) 4-(δ-アジド-ブタノイルチオ)-3-(1'-ヒドロキシエチル)-1-(パラニトロベンジル 2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン

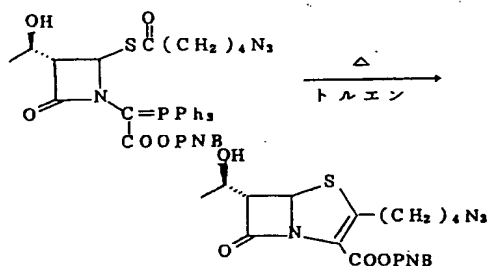


乾燥 THF (55 ml) 中に (1'R, 3S, 4R および 1'S,

3 R, 4 S) 銀 3 - (1'-ヒドロキシエチル) - 1 - (パラニトロベンジル 2"-トリフエニルホスホルアニリデン-2"-アセテイト) - 2 - アゼチジノン - 4 - チオレイト (3.03 g, 4.28 ミリモル) の溶液を窒素雰囲気のもとで -25℃ に冷却しリエテルアミン (2.39 ml, 1.712 ミリモル)、トリメチルクロロシラン (2.18 ml, 1.712 ミリモル) およびイミダゾール (0.10 g, 1.47 ミリモル) で順次処理した。反応混合物を -25℃ で 0.25 時間攪拌し冷却浴をとり去り更に 16 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し CH_2Cl_2 (5.5 ml) で希釈し、ピリジン (0.73 ml, 9.0 ミリモル) で処理した後 CH_2Cl_2 (1.0 ml) 中に 4 - アミノブタノイル塩化物 (1.36 g, 8.56 ミリモル) の溶液で処理した。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌しセライト層をとおし濾過した。層を CH_2Cl_2 (2.5 ml) で洗い、濾液と洗液を併せて EtOAc (300

ml) で希釈した。有機液を 1N HCl 溶液、 H_2O 、飽和 NaHCO_3 溶液および H_2O で順次洗い、無水 MgSO_4 上をとおして乾燥し回転蒸発器上で濃縮してオレンジ色シロップ (3.83 g) を得た。このシロップを CH_2Cl_2 (7.5 ml) にかし水 (4 ml) と TFA (0.2 ml) を加えた。反応混合物を 23℃ で 1.5 時間攪拌し NaHCO_3 と H_2O で洗い無水 Na_2SO_4 上をとおし乾燥し濃縮してオレンジ色シロップ (3.4 g) を得た。シロップの精製はカラムクロマトグラフ法 (シリカゲル G 60, 80 g; 溶離剤 (10% → 75% CH_2Cl_2 中の EtOAc) によつて行なつた。適当分別部分の蒸発により油 2.14 g (6.77%) を得た。 $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_7\text{SP}$ に対する分析値:
計算値: C, 61.23; H, 5.00; N, 9.65; S, 4.42。
測定値: C, 61.27; H, 5.10; N, 10.02; S, 3.71。
(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) パラニトロベン

ジル 2 - (δ-アジドブチル) - 6 - (1'-ヒドロキシエチル) - ベネム - 3 - カルボキシレイト



トルエン- CH_2Cl_2 混合液 (30:1, 310 ml) 中に (1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 4 - (δ-アジド-ブタノイルチオ) - 3 - (1'-ヒドロキシ-1'-エチル) - 1 - パラニトロベンジル-2"-トリフエニルホスホルアニリデン-2"-アセテイト) - 2 - アゼチジノン (2.04 g, 2.81 ミリモル) の溶液を窒素雰囲気のもとで 9 時間還流させた。(CH_2Cl_2 は還流初期に除去された。) 反応混合物を 23℃ に冷却しトルエンを真空除去し

てオレンジ色残渣を得た。これをカラムクロマトグラフ法

(シリカゲル, 60, 45 g; 溶離剤、石油エーテル中エーテル、1:1 → 9:1) により精製した。適当分別部分を併せ濃縮し得たシロップをエーテル-石油エーテル混合物から晶出させて結晶 0.433 g, (3.52%) を得た。

融点 85℃、 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ に対する分析値:

計算値: C, 51.00; H, 4.73; N, 15.65; S, 7.17

測定値: C, 51.05; H, 4.86; N, 15.86; S, 7.19。

末反応出発物質に対応する分別部分は上記のとおり環化させて更に首題化合物の追加量 (0.276 mg, 2.19%) を得た。

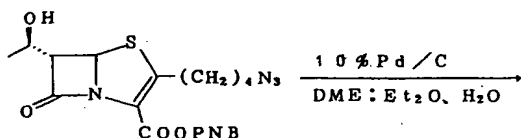
ν_{max} : 2100 (N_3)、1770 ($\text{C}=\text{O}$ 、β-ラクタム) および 1705 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ 、PNB エステル);

UV (H_2O 23℃) λ_{max} : 268 (ε 13757)、

316 (ε 9826)。 ^1Hmr (CDCl_3) δ: 1.36

(d, $J_{\text{H}-2''-\text{H}-1''} = 6.3 \text{ Hz}$ 、3H、メチル)。

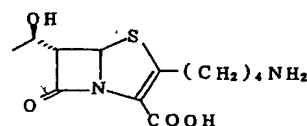
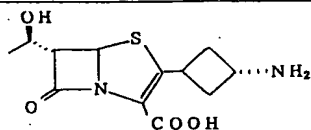
1.52—1.77 (m, 4H, H-2', H-3'), 2.57—3.00 (m, 2H, H-4'), 3.00—3.42 (m, 2H, H-1'), 3.72 (dd, $J_{H-6-H-5} = 1.6 \text{ Hz}$, $J_{H-6-H-1} = 6.4 \text{ Hz}$, H-6), 4.02—4.42 (m, 1H, H-1''), 5.32 (ABq, $J_{a-b} = 13.6 \text{ Hz}$, 2H, PNBエステル のCH_2), 5.60 (d, $J_{H-5-H-6} = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 7.61 (d, $J_{Hm-Ho} = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, PNBエステル のHm) および 8.21 ppm (d, $J_{Ho-Hm} = 8.8 \text{ Hz}$, 2H, PNBエステル のHo) (1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) 2-(4-アミノブチル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベネム-3-カルボン酸



$^1\text{Hmr}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.32 (d, $J_{\text{CH}_3-\text{H}-1''} = 6.4 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.45—1.85 (m, 4H, H-1', H-3'), 2.50—3.20 (m, 4H, H-1', H-4'), 3.84 (dd, $J_{H-6-H-1''} = 6.1 \text{ Hz}$, $J_{H-6-H-5} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-6), 4.00—4.45 (m, 1H, H-1'') および 5.62 ppm (d, $J_{H-5-H-6} = 1.4 \text{ Hz}$, 1H, H-5); UV (H_2O) λ_{max} : 260 ($\epsilon 4240$), 302 ($\epsilon 5480$).

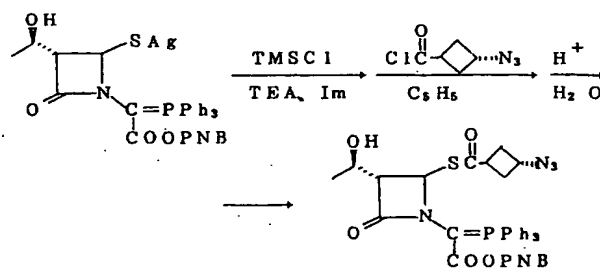
例 40

(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R)-2-(トランス-3'-アミノ-1'-シクロブチル)-6-(1''-ヒドロキシ-1''-エチル)ベネム-3-カルボン酸 (異性体 B)



ジメトオキシエタン (50 ml) 中に (1'R, 5R-6S および 1'S, 5S, 6R) パラニトロベンジル 2-(β -アジドブチル)-6-(1'-ヒドロキシエチル)-ベネム-3-カルボキシレート (0.54 g, 1.21 ミリモル) の溶液にエーテル (50 ml)、水 (50 ml) および炭素上の 10% パラジウム (0.54 g) を加えた。反応混合物を 23°C で 45 psi の水素のもとで 3 時間水素添加した。反応混合物をセライト層をとおして濾過し濾液をエーテルで希釈した。水性相を分離しエーテルで洗い凍結真空乾燥した。首題の粗化合物を hplc によつて精製した。
 $\text{ir}(\text{KBr}) \nu_{\text{max}}$: 1760 ($\text{C}=\text{O}$, β -ラクタム) および 1565 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$, カルボキシレート):

(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 4-トランス-3'-アジドシクロブタノイルチオ)-3-(1''-ヒドロキシ-1''-エチル)-1-(パラニトロベンジル 2''-トリ-フェニルホスホルアニリデン-2''-アセタイト)-2-アゼチジノン



乾燥 THF (25 ml) 中に (1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 銀 3-(1'-ヒドロキシ-エチル)-1-(パラニトロベンジル 2''-トリフェニル-ホスホルアニリデン-2''-アセタイト)-2-アゼチジノン-4-チオレート (1.01 g, 1.43 ミリモル) の溶液を窒素雰囲気

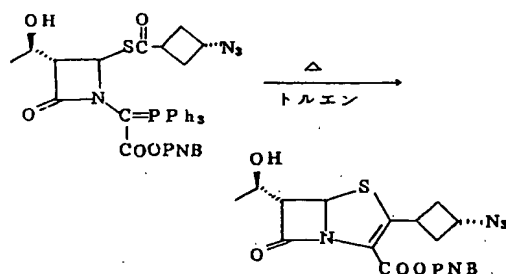
気のもとで40℃に冷却し順次トリエチルアミン(0.80 ml、5.74ミリモル)、トリメチルクロロシラン(0.726 ml、5.72ミリモル)およびイミダゾール(0.10 g、1.47ミリモル)で処理した。反応混合物を-15℃にあため3時間攪拌後冷却浴を取り去り更に18時間攪拌した。反応混合物を-15℃に冷却しCH₂Cl₂(25 ml)で希釈した後ピリジン(0.15 ml、1.85ミリモル)とトランス-3-アジドシクロブタノイル塩化物(0.274 g、1.72ミリモル)で処理した。冷却浴を取り去り1時間攪拌しピリジン(0.15 ml、1.85ミリモル)とトランス-3-アジドシクロブタノイル塩化物(0.274 g、1.72ミリモル)で処理した。反応混合物を23℃で1時間攪拌しセライト層をおし濾過した。濾液をEtOAc(100 ml)で希釈し1N HCl、H₂O、飽和NaHCO₃溶液およびH₂Oで洗い無水MgSO₄上をおして乾燥し回転蒸発

機で濃縮してオレンジ色シロップ(1.47 g)を得た。CH₂Cl₂(50 ml)にシロップを入れた液にH₂O(2 ml)とTFA(0.2 ml)を加えた。反応混合物を23℃で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃液とH₂Oで洗い無水Na₂SO₄上をおして乾燥し濃縮してオレンジシロップ(1.1 g)を得た。このシロップをカラムクロマトグラフ法(シリカゲル60、20 g; 溶離剤EtOAc-エーテル35%→70%)によつて精製した。適当分別部分の蒸発により首随化合物を油(0.77 g、7.44%)として得た。

ν_{\max} (ニート): 3440 (OH)、2100 (N₃)、1755 (C=O、 β -ラクタム)、1735 (C=O)、1625 cm⁻¹ (芳香族)。

(1''R, 5R, 6Sおよび1''S, 5S, 6R) バラニトロベンジル 2-(トランス-3'-アジドシクロブチル)-6-(1''-ヒドロキシ-1''-エチル)ペネム-3-カ

ルボキシレイト



CHCl₃(40 ml)中に(1''R, 3S, 4Rおよび1''S, 3R, 4S) 4-(トランス-3'-アジドシクロブタノイルチオ)-3-(1''-ヒドロキシ-1''-エチル)-1-(バラニトロベンジル)-2''-トリフェニルホスホニアリデン-2''-アセテイト)-2-アゼチジノン(2.27 g、3.14ミリモル)の溶液をトルエン(300 ml)で希釈し窒素雰囲気のもとで6時間電流させた。60 mlの初めの液(CHCl₃+トルエン)はデーン-スタークトラップで除去した。反応混合物を23℃に冷却し溶媒

を減圧蒸発して得たオレンジ色シロップをシリカゲルカラム(シリカゲル60、35 g、溶離剤エーテル-ベンゼン、0→6%)で精製した。適当分別部分の蒸発により首随化合物(0.38 g、2.73%)を得た。融点134-5℃。

C₁₉H₁₉N₃O₆Sに対する分析値:

計算値: C, 51.24; H, 4.30; N, 15.73; S, 7.20;

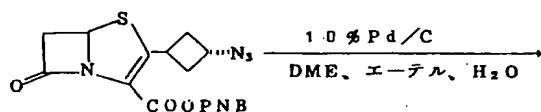
測定値: C, 50.98; H, 4.20; N, 15.83; S, 7.10;

ν_{\max} (KBr): 2110 (N₃)、1765 (C=O、 β -ラクタム)、1690 (C=O PNBエステル)、1510 (NO₂)および1355 cm⁻¹ (NO₂); ¹Hmr (CDCl₃) δ : 1.36 (d、J_{CH₃-H-1''}=6.3 Hz、3H、CH₃)、2.0-2.75 (m、4H、H-2'、H-4')、3.67 (dd、J_{H-6-H-5}=1.5 Hz、J_{H-6-H-1}=6.5 Hz、1H、H-6)、3.8-4.55 (m、3H、H-1'、H-3'およびH-1''-)、5.30 (ABq、J_{a-b}

$=13.6 \text{ Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph-NO}_2$), 5.60 (d, $J_{\text{H-5-H-6}}=1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 7.59 (d, $J_{\text{HO-Hm}}=8.8 \text{ Hz}$, 2H, PNBのH-m), および 8.20 (d, $J_{\text{Hm-Ho}}=8.8 \text{ Hz}$, 2H, PNBのH-o). UV (CHCl_3 , 23°C) λ_{max} : 266 (ϵ 13050) および 322 ppm (ϵ 10008).

未反応ホスホランは $\text{Ph}_3\text{P-O}$ と混合回収して前記のとおり環化して首題化合物の追加量 (0.145g, 10.4%) を得て、全収率 37.7% となつた。

(1^R, 5R, 6S および 1^S, 5S, 6R)-2-(トランス-3'-アミノ-1'-シクロブチル)-6-(1^R-ヒドロキシ-エチル)ベネム-3-カルボン酸



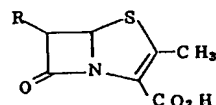
P_2O_5 上で5時間乾燥し首題化合物 84mg (40%) を得た。 ^1Hmr (D_2O) δ : 1.34 (d, $J_{\text{H-2''-H-1''}}=6.3 \text{ Hz}$, 3H, H-2''), 2.3-2.7 (m, 4H, H-2', H-4'), 3.90 (dd, $J_{\text{H-6-H-5}}=1.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-6-H-1''}}=6.1 \text{ Hz}$, 1H, H-6) および 5.68 (d, $J_{\text{H-5-H-6}}=1.5 \text{ Hz}$, 1H, H-5); UV (H_2O , 23°C) λ_{max} : 258 (ϵ 4738) および 306 (ϵ 6318)。母液を hplc により精製し 58mg を得た。UV (H_2O , 23°C) λ_{max} : 257 (ϵ 3580) および 306 (ϵ 5033)。

例 41

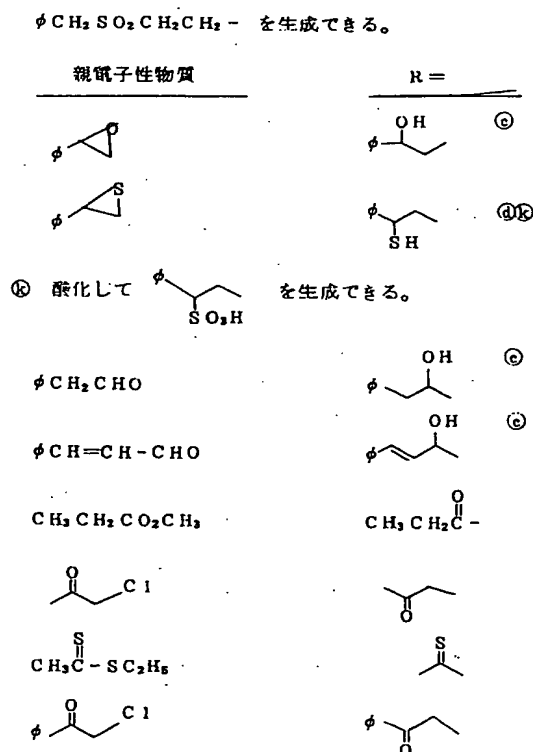
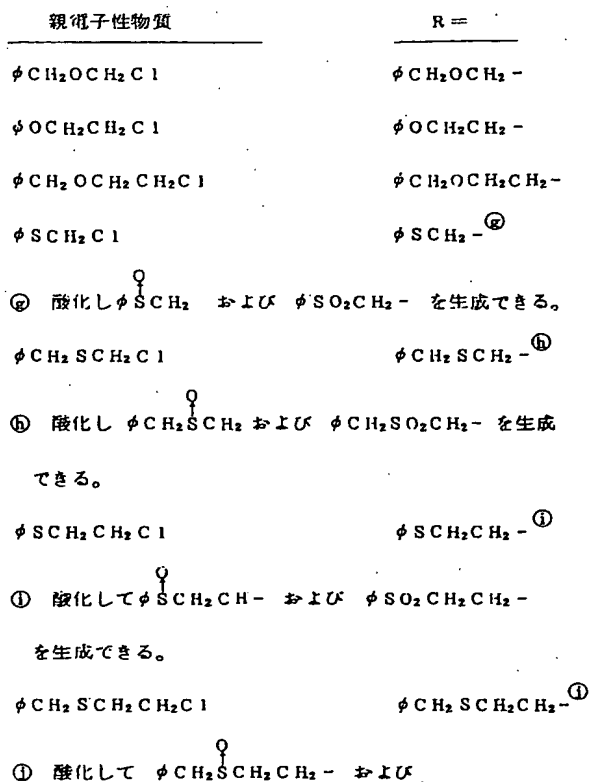
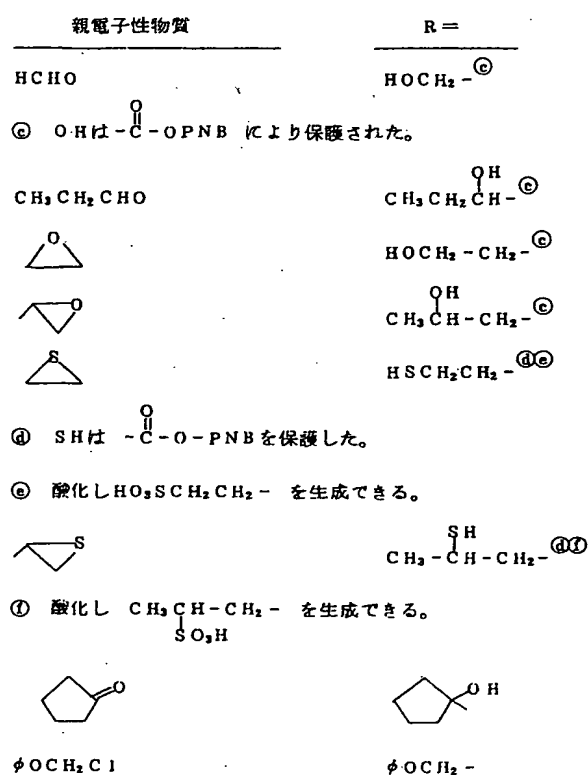
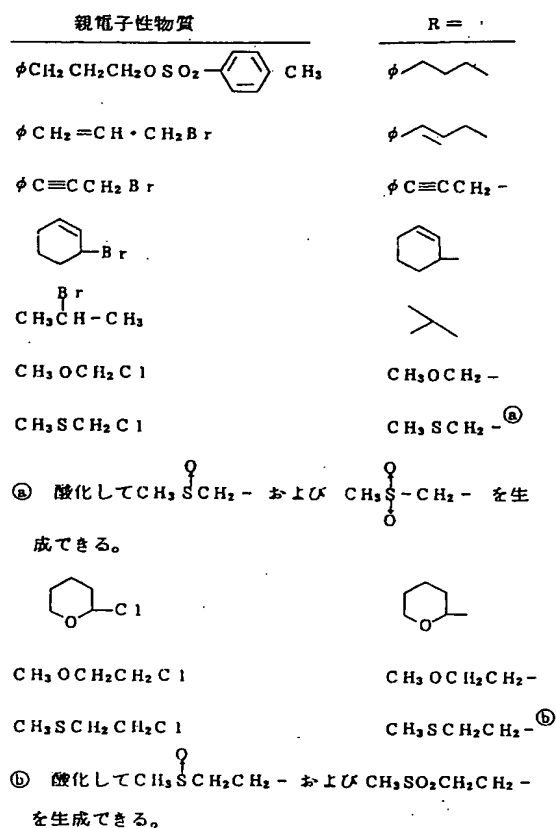
例 34 の一般法により次の親電子性物質を用いて次の 2,6-ジ置換ベネム化合物類が製造できる:

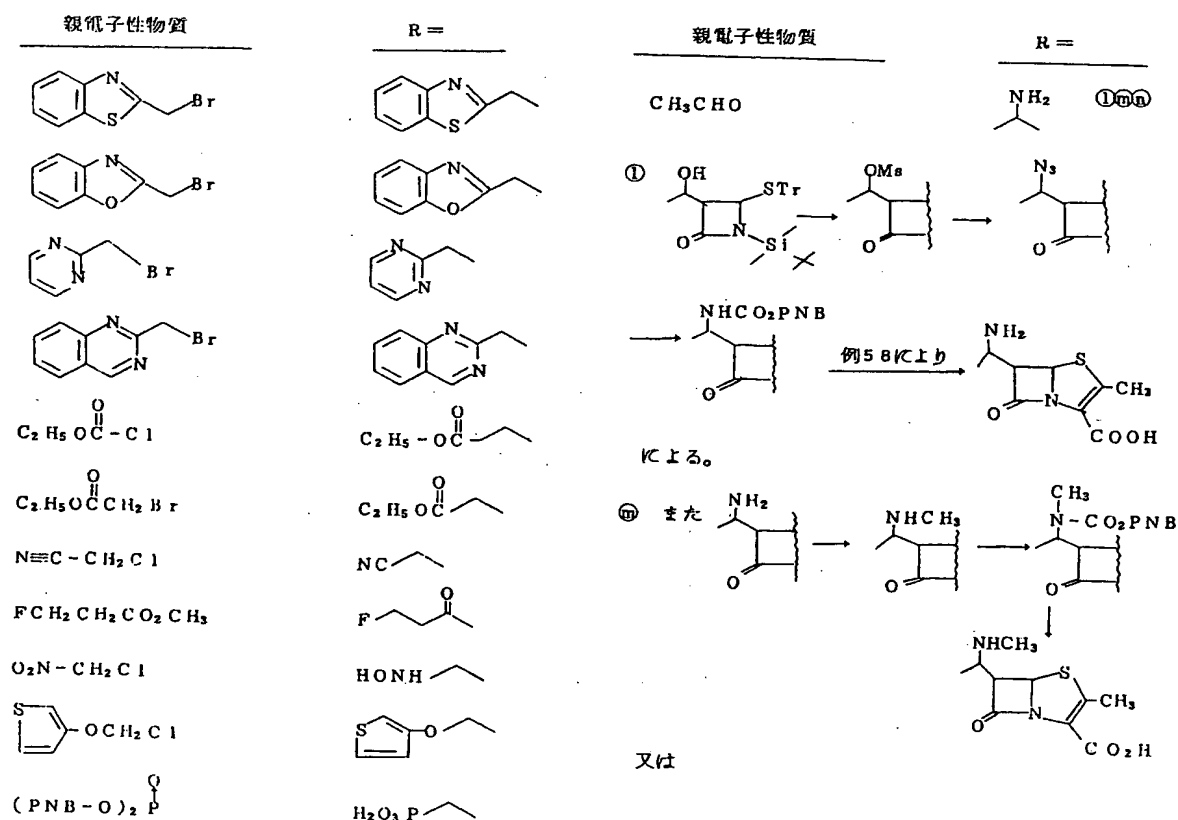
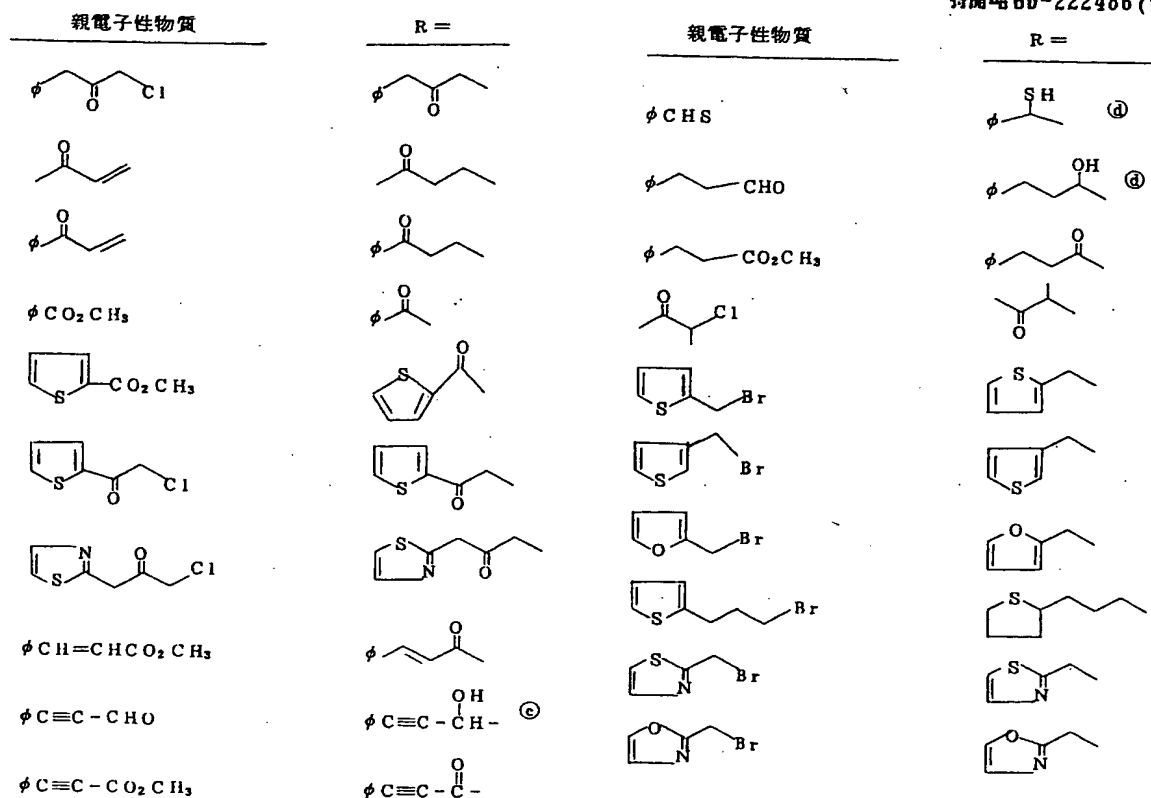
ジメトオキシエタン (40ml) 中に (1^R, 5R, 6S および 1^S, 5S, 6R) パラニトロベンジル 2-(トランス-3'-アミノシクロブチル)-6-(1^R-ヒドロキシ-エチル)ベネム-3-カルボキシレート (0.33g, 0.74mmol) の溶液にエーテル (40ml) と炭素上 10% バラジウム (0.33g) を加えた。反応混合物を 45psi の水素のもとで3時間水素添加しセライト層とおしろ過した。層を水洗し母液と洗液を併せエーテルで希釈した。水相を分離しエーテルで洗い凍結真空乾燥して 0.20g, (95%) を得た。UV (H_2O , 23°C) λ_{max} : 258 (ϵ 2725) および 306 (ϵ 3613)。粗物質を水とすりつぶしろ過した白色固体を真空のもとで

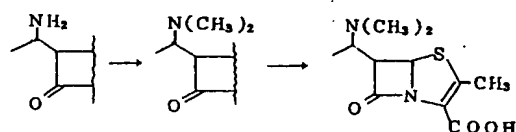
生成物



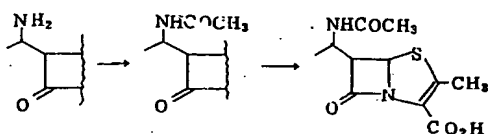
親電子性物質	R =
CH_3I	$\text{CH}_3\text{-}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{-}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$
$\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{-Br}$	$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{-}$
$\text{HC}\equiv\text{C-CH}_2\text{Br}$	$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{-}$
$\phi\text{CH}_2\text{Br}$	$\phi\text{CH}_2\text{-}$



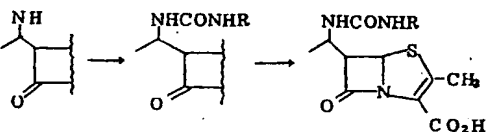




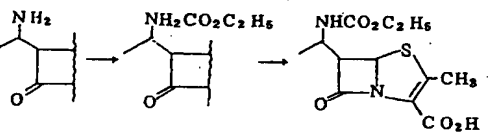
又は



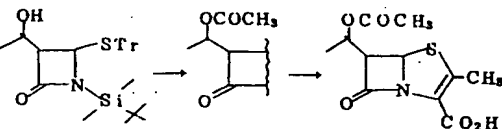
又は

(R = H, CH₃, CH₃CO-)

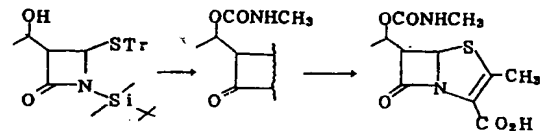
又は



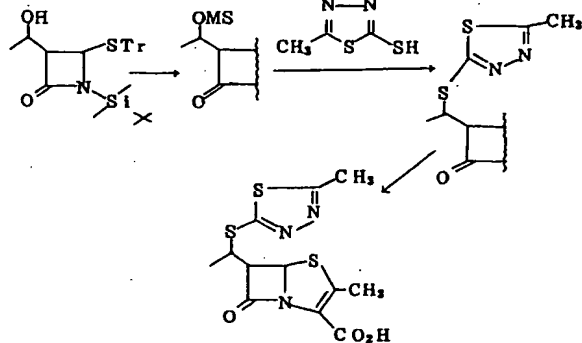
⑨ また



又は



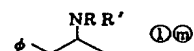
又は



親電子性物質

 $\phi\text{CH}_2\text{CHO}$ (R, R' = H, CH₃)

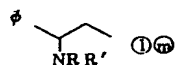
R =



親電子性物質

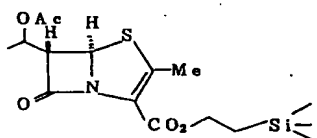
(R, R' = H, CH₃)CH₃OC1

R =

CH₃O-

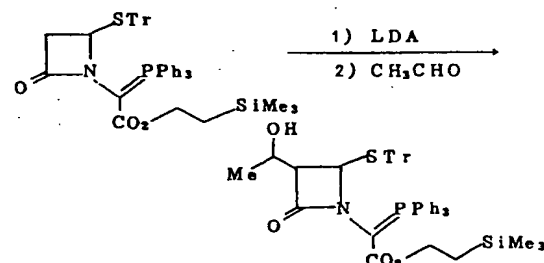
例 42

(1'S, 5R, 6Sおよび1'R, 5S, 6R) β -トリメチル
ル-シリルエチル-6-(1'-アセトキシ-1'-エチル)
-2-メチルペネム-3-カルボキシレイト(異性体C)



5(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(β -トリ
メチル-シリルエチル)2"-トリフエニルホスホ
リデン-2"-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-ア

セチジノン



テトラヒドロフラン(5ml)中にジイソプロピル-アミ
ン(185mg、1.84ミリモル)の-78℃の溶液を攪拌
しながらn-ブチルリチウム(1.5ml、2.0ミリモル)を
加えた。5分後にテトラヒドロフラン(15ml)中に1-
(β -トリメチルシリルエチル2'-トリフエニルホスホ
リデン-2'-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-ア
セチジノン(1.27g、1.67ミリモル)の溶液を
攪拌しながら20分間にわたり滴下した。2分後に新しく
蒸留したアセトアルデヒド(1ml)を加え溶液を5分間攪

拌した。これに塩酸(0.5 M、12.6 ml)を加え混合物を23℃にあたためた。水と酢酸エチル各20 mlを加え振盪し分離した。有機相を水と飽和塩化ナトリウム液各20 mlで洗い乾燥し溶媒を真空除去して粗生成物1.37 gを得た。生成物を塩化メチレンから7 gのシリカゲル上に吸収させ2.8 gシリカゲルカラム上に入れた。(乾燥)カラムをエーテル(100 ml)と次でエーテル/酢酸エチル(1:1、50 ml)で溶離した。カラム分別部分の初めの20 mlは捨てた。残りを併せ溶媒を真空蒸発して生成物1.03 gを得た。この生成物をエーテルから50 g、シリカゲルカラム(湿)上に吸収させた。カラムをエーテル(680 ml)と次いで酢酸エチル(200 ml)で溶離した。あとの分別部分(tlc上主として低Rfスポット)を併せ溶媒を真空蒸発して幾分精製された首題化合物4.40 mg(33%)を得た。ir ν_{max} : 3400 (OH) および1750 cm^{-1}

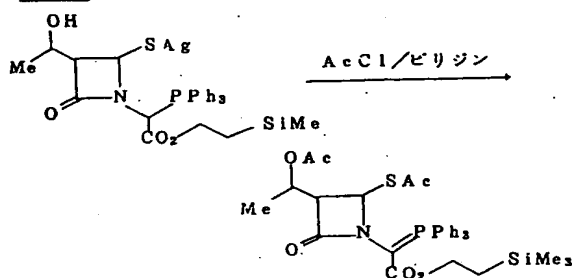
ビリジン(79 mg、
1.0ミリモル) および水(10 ml)の溶液を加えた。混合

物を激しく1時間攪拌し沈殿を濾過捕集し水とエーテルで洗って首題メルカプチド2.67 mg(80%)を得た。

ir ν_{max} : 3400 (OH) および1750 cm^{-1} (β -ラクタムおよびエステル)。

4-アセチルチオ-3-(1'-アセトキシ-1'-エチル)-
-1-(β -トリメチルシリルエチル2"-トリフエニル
-ホスホルアニリデン-2"-アセタイト)-2-アゼチ

ジノン

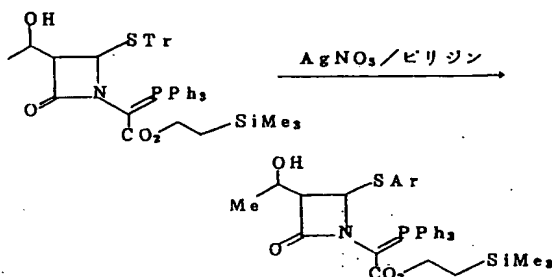


塩化メチレン(5 ml)中に上記銀メルカプチド(2.67

(β -ラクタムおよびエステル); 1Hmr ($CHCl_3$) δ :

は芳香族およびトリメチルシリル以外のピークは弱く分解できなかった。

銀3-(1'-ヒドロキシ-1'-エチル)-1-(β -
トリメチルシリルエチル2"-トリフエニルホスホルア
ニリデン-2"-アセタイト)-2-アゼチジノン-4-
チオレイト



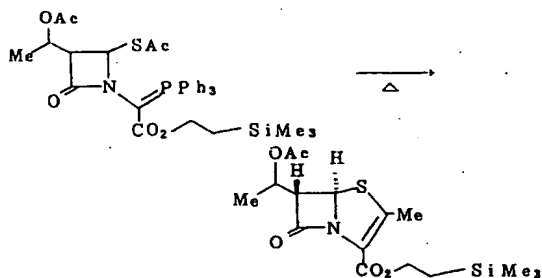
エーテル(10 ml)中に上記化合物(403 mg、0.50
ミリモル)の溶液に硝酸銀(425 mg、2.5ミリモル)、

0.40ミリモル)とビリジン(70 mg、0.88ミリモ
ルの溶液に0℃で塩化メチレン(1 ml)中に塩化アセチ
ル(70 mg、0.88ミリモル)の溶液を滴加した。混合物
を0℃で1.5時間、次いで23℃で15分間攪拌した。沈
殿を別し溶液を0.1 M塩酸および0.1 M重炭酸ナトリウ
ム(各10 ml)で洗った。溶媒を真空蒸発して首題化合物
1.53 mg(59%)を得た。ir ν_{max} : 3450
(OH)、1750 (β -ラクタムおよびエステル)およ
び1690 cm^{-1} (チオエステル); 1Hmr ($CDCl_3$)
 δ : 7.5-8.2 (m, 15H, Ph)、5.85 (br,
1H, H-4)、3.0-5.0 (非分解, 4H, OCH,
OCH₂, H-3)、2.0-2.6 (3-重項, 6H, OAc,
SAc)、0.9-1.7 (m, 5H, CH₃, CH₂Si) および
0.20 ppm (s, 9H, SiMe₃)。

(1'S, 5R, 6Sおよび1'R, 5S, 6R) β -トリメチル

-シリルエチル 6-(1'-アセトオキシ-1'-エチル)

-2-メチルペネム-3-カルボキシレイト(異性体C)

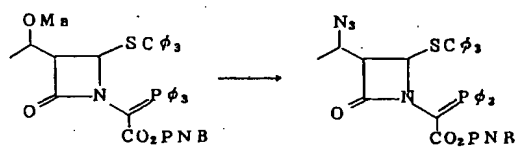


トルエン(15 ml)中に上記ホスホラン(150 mg、0.23ミリモル)の溶液を2時間還流加熱した。溶液を1 gのシリカゲルと混合し溶媒を真空蒸発した。シリカを4 g、シリカゲルカラム(乾燥)上に入れエーテルで溶離した。初めの5 ml部分(11cにおいて単一高Rfスポット)の溶媒を蒸発してワックス状固体の首題化合物65 mg(70%)を得た。ir ν_{\max} : 1790(β -ラクタム)、1740(エステル)、および1700 cm^{-1}

ジド-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-

リーフェニルホスホルアニリデン-2"-アセタイト)-4

-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)



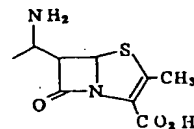
10% H_2O -HMPA(135 ml)中に(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)3-(1-メタンスルホニルオキシ-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニル-ホスホルアニリデン-2"-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(1236 g、134ミリモル)の溶液をアジ化ナトリウム(175 g、270ミリモル)の存在において85℃で7日間加熱した。次いで溶液を冷水(1 L)中に注入し晶出した反応生成物を濾過捕集した。これをジクロロメタン

(OAc); $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : (d, $J=2\text{ Hz}$,

1H, H-5), 5.4(m, 1H, H-1'), 4.3(m, 2H, OCH_3), 3.90(q, $J=2\text{ Hz}$, 4Hz, 1H, H-7), 2.37(s, 3H, 2-CH_3), 2.11(s, 3H, OAc), 1.42(d, $J=6.5\text{ Hz}$, 3H, 2'- CH_3), 1.1(m, 2H, CH_2Si)および0.05 ppm(s, 9H, SiMe_3)、生成物は単一異性体とわかった。

例 43

(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)6-(1'-アミノ-1'-エチル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸

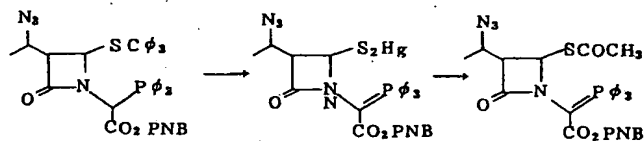


方法A

(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S)3-(1'-ア

ジドホスホランを黄色泡状物として11.5 g(98.9%)得た。これをそのまま次工程に使用した。ir ν_{\max} (CHCl_3): 2100(N_3)、1740および1610 cm^{-1} (C=O)。

(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S)4-アセチルチオ-3-(1'-アジド-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホルアニリデン-2"-アセタイト)-2-アゼチジノン(異性体B)

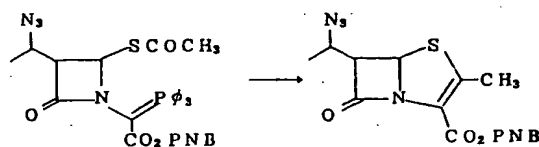


ジクロロメタン(30 ml)中の(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S)3-(1'-アジド-1'-エチル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフェニルホスホルアニ

リデン-2"-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(8.9g、10.25ミリモル)の溶液を5℃に冷却しメタノール(30ml)中に酢酸第2水銀(2.12g、6.66ミリモル)の溶液を加えた。5℃で30分間、次いで室温で1.5時間攪拌後溶媒を蒸発し粗第2水銀塩をジクロロメタンに再溶解し稀NaHCO₃と塩水で洗った。溶液をMgSO₄で乾燥し5℃に冷却し直接ピリジン(1.66g、21ミリモル)と処理し塩化アセチル(1.65g、21ミリモル)を滴加した。反応混合物を5℃で1時間攪拌し沈殿した塩化第2水銀を濾別し濾液を順次稀HCl、NaHCO₃および塩水で洗った。次いで有機液に5℃で硫化水素を飽和させて残留水銀不純物を硫化水銀として沈殿させた。溶媒を蒸発して得た粗チオエステルをシリカゲルカラム(8.5×9cm)上で精製しジクロロメタン(500ml)および15%アセトニトリル-ジクロロメタンで溶離して

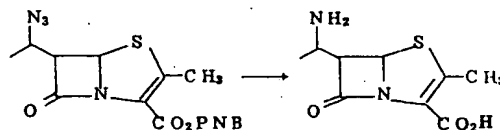
ホルアニリデン-2"-アセタイト)-2-アゼチジノン(5.1g、13.1ミリモル)の溶液を窒素のもとで2時間還流させた。溶媒を蒸発し反応混合物をシリカゲルカラム(7×5cm)上でクロマトグラフ法で精製した。アジドベネムをジクロロメタンで溶離して1.21g(40.6%)を得た。(更に10%エーテル-ジクロロメタンで溶離して未反応ホスホラン1.82gを回収した。)融点132-34℃; ¹Hmr(CDCl₃)δ:8.21(2H、d、H_m芳香族)、7.60(2H、d、H_o芳香族)、5.51(1H、d、J=1.6Hz、H-5)、5.33(2H、ABq、H-ベンジル)、3.92(1H、dq、J=8、6.4Hz、H-1')、3.67(1H、dd、J=1.6、8Hz、H-6)、2.37(3H、s、CH₃)、1.46(3H、d、J=6.4Hz、H-2'); ¹³Cmr(CDCl₃):212.3(N₃)、178.8および

首題化合物5.1g(74.6%)を得た。¹Hmr(CDCl₃)δ:5.70(1H、m、H-1')、2.98(1H、m、H-3)、2.33および2.20(3H、2s、アセチル)、1.28(3H、d、J=6.2Hz、H-2'); ¹³Cmr(CDCl₃):211.5(N₃)、175.8、169.3および162.0cm⁻¹(C=O)、(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)パラニトロベンジル6-(1'-アジド-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボキシレート(異性体B)



トルエン(100ml)中に(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)4-アセチルチオ-2-(1'-アジド-1'-エチル)-1-パラニトロベンジル2"-トリフェニルホス

171.2cm⁻¹(C=O)。(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)6-(1'-アミノ-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸(異性体B)

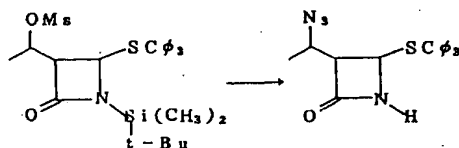


THF-エーテル-水(1:1:1)(120ml)中に(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)パラニトロベンジル6-(1'-アジド-1'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボキシレート(440mg、1.13ミリモル)の溶液を10%Pd-C(440mg)の存在のもとで50psiで1時間水素添加した。触媒を濾別し濾液をエーテルで抽出し水相を凍結真空乾燥した。粗アミノ酸(100mg)をhplcにより精製し19.5mgを得た。

$^1\text{Hmr}(\text{D}_2\text{O})\delta: 5.69(1\text{H}, \text{d}, J=0.9\text{Hz}, \text{H}-5), 3.94(2\text{H}, \text{m}, \text{H}-6, \text{H}-1'), 2.28(3\text{H}, \text{s}, \text{CH}_3), 1.50(3\text{H}, \text{d}, J=6.4\text{Hz}, \text{H}-2'); \text{ir } \nu_{\text{max}}(\text{ヌジヨル}): 1767, 1576\text{cm}^{-1}(\text{C=O}); \text{UV}(\text{H}_2\text{O})\lambda_{\text{max}}: 300\text{m}\mu(\epsilon 5326)。$

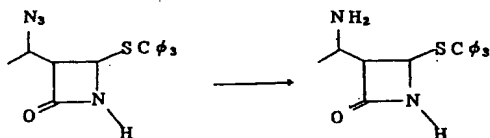
方法B

(1'R, 3S, 4Sおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-アジド-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)



10% $\text{H}_2\text{O}:\text{HMPA}$ (15 ml) 中に (1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S) 1-(*t*-ブチルジメチル-

(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-アミノ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)



酢酸エチル (100 ml) 中に (1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-アジド-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B) (1.0 g, 2.41ミリモル) および酸化白金 (100 mg) の懸濁液を 50 psi の圧力で1時間水素添加した。反応が不完全だったので酸化白金 200 mg を加えて更に1時間水素添加した。最後に酸化白金 200 mg を再び加えて25時間反応を続けた。全触媒 500 mg、全時間 4.5 時間、次いで触媒を別し溶媒を蒸発した。エーテルから晶出させて粗ア

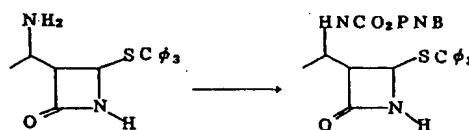
シリル)-3-(1'-メタンスルホニルオキシ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C) (1.75 g, 3ミリモル) およびアジ化ナトリウム (0.39 g, 6ミリモル) の溶液を N_2 のもとで 75-80°C に置いて3時間加熱した。次いで反応混合物を酢酸エチルで稀釈し塩水で数回洗った。有機相を MgSO_4 で乾燥し蒸発して得た油は自然に晶出した。エーテルとすりつぶし濾過して白色固体アジド化合物 951 mg (76.5%) を得た。融点 185-190°C で分解。 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)\delta:$

7.23-7.78 (15H, m, 芳香族), 4.43 (1H, d, $J=3$, H-4), 4.37 (1H, s, N-H), 3.89 (1H, dq, $J=7, 6.5$, H-1'), 3.16 (1H, dd, $J=7, 3$, H-3), 1.50 (3H, d, $J=6.5$, H-2'); $\text{ir } \nu_{\text{max}}(\text{CHCl}_3): 3410$ (n-H), 2123 (N_3) および $1765\text{cm}^{-1}(\text{C=O})。$

ミン 700 mg (80%) を得た。融点 128-130°C。

$^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)\delta: 7.13-7.63$ (15H, m, 芳香族), 4.40 (1H, d, $J=2.5$, H-4), 4.30 (1H, ブロード, H-1), 3.30 (1H, dq, $J=5.1, 6.3$, H-1'), 3.03 (1H, dd, $J=5.1, 2.5$, H-3), 1.20 (3H, d, $J=6.3$, H-2'), および 1.0-1.80 ppm (2H, ブロード, NH_2)。

(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)



ジクロロメタン (100 ml) 中に (1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-アミノ-1'-エチル)-

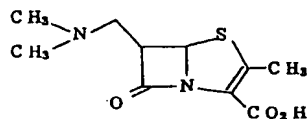
4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(1.00g、2.57ミリモル)の溶液を5℃に冷却しp-ニトロベンジルクロロホルメイト(0.61g、2.83ミリモル)とビリジン(0.22g、2.83ミリモル)を加えた。反応混合物を5℃で45分間、次いで室温で2.25時間攪拌した後稀HClと塩水で洗いMgSO₄で乾燥し蒸発乾固した。エーテルから晶出させて粗カルバメイト1.03g(70.5%)を得た。融点147-50℃。¹Hmr(CDC1₃)δ: 7.10-8.33(19H、m、芳香族)、5.23(2H、s、ベンジル)、5.08(1H、N-H)、4.40(1H、s、N-H)、4.29(1H、d、J=2.2、H-4)、4.10(1H、dq、J=8.6、H-1')、3.18(1H、dd、J=2.2、8、H-3)、および1.23ppm(3H、d、J=6、H-2') ; ir ν_{max}(CHCl₃): 3395(N-H)、1765および1724cm⁻¹(C=O)。

ロード N-H)、4.20(1H、dq、J=6、8、H-1')、3.80(1H、dd、J=1.2、8.0、H-6)、2.40(3H、s、CH₃)、1.40(3H、d、J=6、CH₃) ; ir ν_{max}: 3435(n-H)、1777および1717cm⁻¹(C=O)。

p-ニトロベンジルエステルは例43(方法A)のとおりに接触水素添加して対応するカルボン酸とすることができ

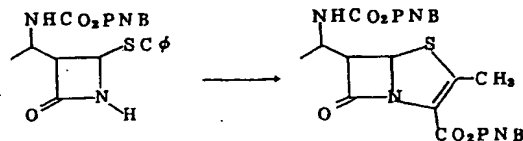
例 44

6-ジメチルアミノメチル-2-メチルペネム-3-カルボン酸



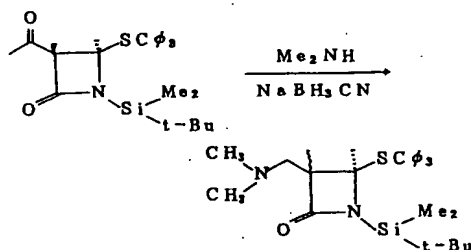
1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-ジメチルアミノメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(シスお

(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)p-ニトロベンジル2-メチル6-(1'-ニトロベンジロキシカルボニル-アミノ-1'-エチル)ペネム-3-カルボキシレイト(異性体B)



標準法により(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)3-(1'-p-ニトロベンジロキシ-カルボニルアミノ-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)から首題生成物を製造した。融点108-110℃。¹Hmr(CDC1₃)δ: 7.50-8.40(8H、m、芳香族)、5.58(1H、d、J=1.20、H-5)、5.35(2H、ABq、ベンジルエステル)、5.20(2H、s、ベンジルカルバメイト)、4.90(1H、ブ

よびトランス)

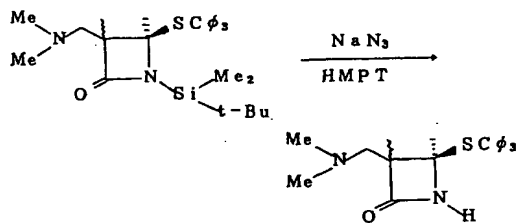


メタノール(80ml)中にジメチルアミン(メタノール中2N溶液18.5ml、3.69ミリモル)の溶液にメタノール中に塩酸(メタノール中5N溶液2.5ml)の溶液を加えた後トランス1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-ホルミル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(3.0g、6.16ミリモル)を加え更にシアノボロ-水素化ナトリウム(0.27g、4.31ミリモル)を加えた。混合物を室温で3.5時間攪拌し氷-塩酸(pH=2)中に注入し水酸化ナトリウム(1N NaOH、pH=9)でアルカリ性とし

た。混合物をエーテルで抽出しエーテル相を塩水で洗い乾燥し蒸発して首題化合物 3.0 g を粗油として得た。

シスおよびトランス 3-ジメチルアミノメチル-4-トリ

チルチオ-2-アゼチジノン



水 (10 ㉪) を含むヘキサメチルホスホラストリアミド (HMPT, 1.6 ml) 中に上記粗化合物 (3.0 g, 6 ミリモル) の溶液を 5℃ に冷却しアジ化ナトリウム (0.78 g, 12 ミリモル) を加えた。混合物を室温で 1.5 時間攪拌し氷水中に注入しエーテル (5 × 30 ml) で抽出した。有機相を塩酸 (1 N) で抽出し酸性抽出液をエーテルでよく洗

2.35 (2 H, m, H-1'), 2.31 (6 H, s, CH₃)。シスのトランスに対する割合は条件を変化して変えることができる。

シスおよびトランス 6-ジメチルアミノメチル-2-メチルベネム-3-カルボン酸

首題化合物はシスおよびトランス 3-ジメチルアミノメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンから例 5 8 の方法により製造した。(ppm, CDCl₃): 5.5 (1 H, d, J=1.3), 3.7 (1 H, dt, J=1.3, J=8), 2.8 (2 H, d, J=8), 2.35 (6 H, s), 2.3 (3 H, s)。

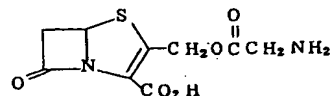
例 45

2-アミノアセトキシメチルベネム-3-カルボン酸
(メルカプチド中間体より)

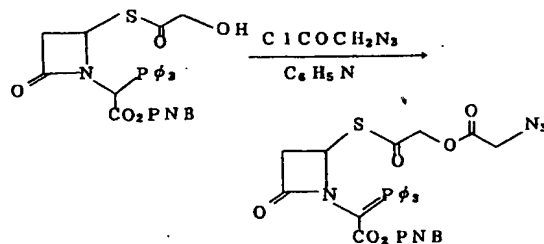
い HMPT を除去した。酸性相をアルカリ性とし (1 N

NaOH) ジクロロメタンで抽出した、有機層を塩水で洗い乾燥濃縮して首題化合物 (1.5 g, 全体で 6.25 ㉪) を無定形白色固体として得た。異性体混合物をウォーターブレッツ 500 上メタノール (5 ㉪)、アンモニア (0.2 ㉪) および酢酸エチル (9.5 ㉪) で溶離し分離した。トランス異性体 1.0 g を得た。融点 12.9-13.1℃ (ペンタン);

δ (ppm, CDCl₃): 6.8-7.8 (1.5 H, m, 芳香族), 4.5 (1 H, N-H), 4.28 (1 H, d, J=2.5, H-4), 3.35 (1 H, m, H-3), 2.75-2.1 (2 H, m, H-1'), 2.3 (6 H, s, CH₃)。シス異性体 0.5 g を得た。融点 13.2-13.3℃ (エーテル-ペンタン); δ (ppm, CDCl₃): 7.7-6.7 (1.5 H, m, 芳香族), 4.72 (1 H, N-H), 4.5 (1 H, d, J=5.3, H-4), 3.5 (1 H, m, H-3), 2.85-



4-アジドアセトキシアセチルチオ-1-(パラニトロベンジル 2'-トリフエニルホスホルアニリデン-2'-アセイト)-2-アゼチジノン



塩化メチレン (1.5 ml) 中に 4-ヒドロキシ-アセチルチオ-1-(パラニトロベンジル 2'-トリフエニルホスホルアニリデン-2'-アセイト)-2-アゼチジノン (58.6 mg, 0.954 ミリモル) の溶液を冷却 (氷-MeOH 浴) しアジドアセチル塩化物 (24.0 mg, 2.01 ミ

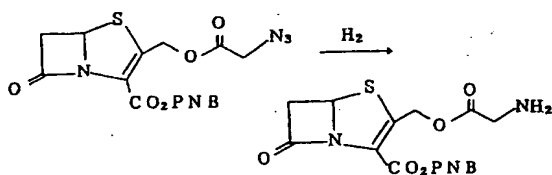
リモル)を加え更に塩化メチレン(10 ml)中にピリジン(226 mg、231 ml、3.0ミリモル)の液を滴加した。添加終了時にt.l.c.により出発物質のなくなったことを認めた。混合物をエーテルで希釈し、順次稀HCl、水、稀重炭酸ナトリウム水溶液、水および塩水で洗った。これを硫酸ナトリウム上をとおし乾燥した。残渣をシリカゲル(10 g)カラム上、ベンゼン中20%エーテル、エーテルおよびエーテル中30%酢酸エチルで順次溶離して精製した。適当する分別部分を濃縮して泡状首題化合物535 mg(80.1%)を得た。i.r. ν_{\max} (CHCl₃): 1763、1702 (C=O)、1625 (C=Pφ₃)、1522 (NO₂) および 2110 cm⁻¹ (N₃)

パラニトロベンジル2-アジドアセトオキシベネム-3-カルボキシレート

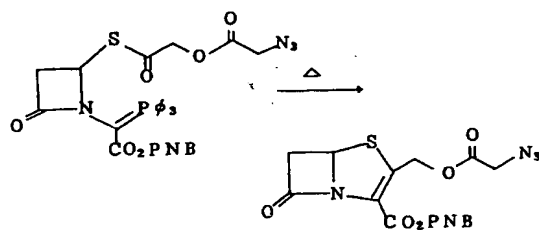
(2 H、s、CH₂-N₃)、3.72 (ddの一部、J₆₋₅シス=4、H-6)、および3.50 ppm (1 H、dd、J_{4,5}=17、J₆₋₅トランス=2、H-6)；

i.r. ν_{\max} (CHCl₃): 1795、1755、1710 (C=O)、1525 (NO₂)、2110 cm⁻¹ (N₃)

2-アミノアセトオキシメチルベネム-3-カルボン酸



THF (16 ml) - エーテル (30 ml) 中の上記エステル (219 mg、0.522ミリモル) と水 (16 ml) の混合物を触媒として10% Pd/C (240 mg) を用いてパール水素添加器上でH₂の50 psiで225時間振盪した。触媒を分別し水とエーテルで洗った。水性相をエーテル



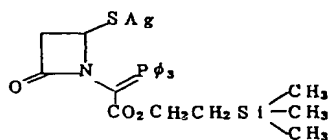
トルエン (90 ml) 中にホスホラン (533 mg、0.764ミリモル) の溶液をヒドロキノンの接触量を用い0.5時間還流加熱した。溶媒を蒸発器上で濃縮した液をシリカゲル(10 g)カラムをとおして(ベンゼン:エーテル、48:2)油状首題化合物(236 mg、73.7%)を得た。この油は室温においては不安定とわかつたので使用迄-78℃に保つておいた。¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.21 (2 H、d、Hm、芳香族)、7.57 (2 H、d、Ho芳香族)、5.68 (1 H、dd、J₅₋₆シス=4、J₅₋₆トランス=2、H-5)、5.43 (2 H、ABqのセンター、J=16、CH₂-PNB)、5.39 (2 H、CH₂O)、3.93

(3×30 ml)で洗い凍結真空乾燥した。粗粉末を逆相hplcカラム上で精製し首題化合物(8 mg、6.7%)を白色粉末として得た。¹Hmr (D₂O) δ: 5.72 (1 H、dd、J₅₋₆シス=3.5、J₅₋₆トランス=2、H-5)、5.37 (2 H、ABqのセンター、J=13.5、CH₂-O)、3.95 (2 H、s、CH₂-NH₂)、3.87 (1 H、dd、J_{4,5}=16.5、J₆₋₅シス=3.5、H-6)、および3.49 Nmr (1 H、dd、J_{4,5}=16.5、J₆₋₅トランス=2、H-6)；i.r. ν_{\max} (ヌジオール): 1775、1755および1600 cm⁻¹ (C=O)；UV (H₂O) λ_{max} 306 (ε 4900)、256 (ε 3000)

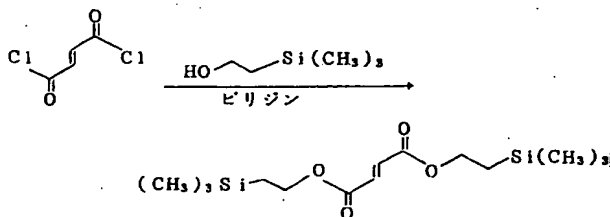
例 46

銀1-(β-トリメチルシリルエチル-2'-トリ-フェニルホスホルアニリデン-2'-アセタイト)-2-アゼジ

ノン-4-チオレイト



ジ-β-トリメチルシリルエチルフマレイト

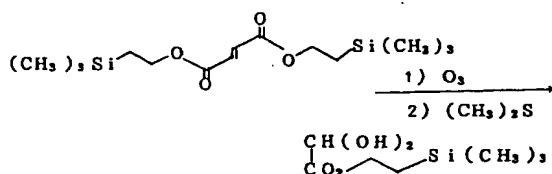


2-トリメチルシリルエタノール (4.73g, 0.04ミ
リモル) [H. ゲルツハの Helv. Chim. Acta
60, 3039 (1977)] およびピリジン (5.66ml,
0.07モル) の冷 (-10℃) エーテル (20ml) 溶液に
窒素のもとでエーテル (10ml) 中にとかしたフマリル塩
化物 (3.78ml, 0.035モル) を滴加 (15分間) した。

C), 1267, 1258, 862 および 840 cm^{-1}

(Si-C)

トリメチルシリルエチルグリオキシレイト水化物

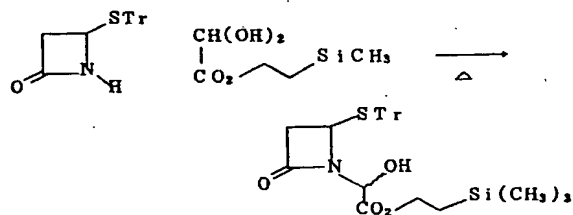


塩化メチレン (1.1L) 中にジ-β-トリメチルシリル
エチルフマレイト (3.7g, 0.117ミリモル) の溶液を
-78℃ で青色が持続する迄オゾン化した。過剰のオゾン
を窒素で追出しジメチル硫化物 (2.57ml, 0.351モル)
を加えた。溶液を段々と温めぬ 23℃ とした。反応混合物
を 4 塩化炭素で 2 L に希釈し 1% 炭酸ナトリウム水溶液
(500ml) で洗った。有機相を硫酸ナトリウム上をと
し乾燥しセライトをとし過し蒸発 (~25℃) 乾固し

黒色混合物を -10℃ で 5 分間、次いで室温で 10 分間攪
拌した。木炭を加え反応混合物をセライト層をとし過
した。母液を 1% 重炭酸ナトリウム塩水 (1:1, 150
ml) で洗った。水性相をエーテル (30ml) で逆抽出し併
せたエーテル液を塩水で洗い硫酸ナトリウム上で乾燥し過
し減圧濃縮して褐色固体を得た。この化合物をシリカゲ
ルパツド (30g, 4×5cm) 上、ベンゼン (300ml)
で溶離精製して油 (4.855g, 77%) を得た。これは
放置しておいた処固化した。融点 33-34℃。

$\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$ の分析計算値: C, 53.12; H, 8.91; 測定
値: C, 53.35; H, 8.91。 ^1Hmr (CDCl_3) δ :
6.78 (2H, s, C=CH), 4.26 (4H, m,
 $\text{CH}_2\text{-O}$), 1.03 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-Si}$) および 0.06
ppm (18H, s, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), ir (CHCl_3)
 ν_{max} : 1710 (エステル C=O), 1643 (C=

て首題化合物 4.39g (97%) を得た。 ir (生) ν_{max} :
3450 (-OH), 1740 (エステル), 1255,
860 および 840 cm^{-1} (Si-C)

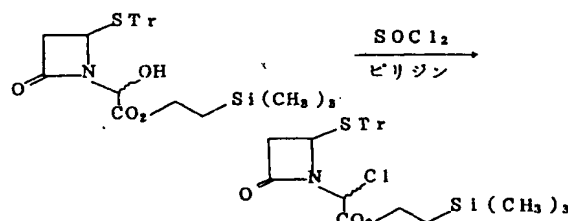
1-(β-トリメチルシリルエチル 2'-ヒドロキシ-2'-
-アセテイト)-4-トリチルチオ-2'-アゼチジノン

トリメチルシリルエチルグリオキシレイト水化物
(4.000g, 1.16ミリモル) と 4-トリチルチオ-2'-
アゼチジノン (4.8g, 2.496ミリモル) をベンゼン
(25ml) 中で窒素のもとでディーン-スターク凝縮器を
とおして 24 時間還流させた。溶媒を真空蒸発し生成物を
シリカゲルカラム (450g, 8.5×14.5cm) 上でクロ

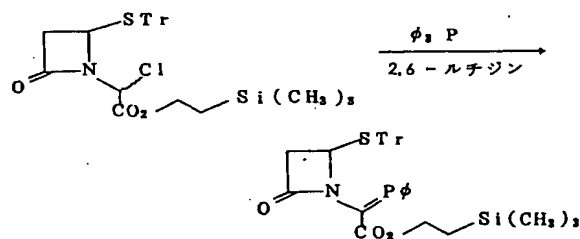
マトグラフ法により首題化合物が出初める迄酢酸エチル：
塩化メチレン（1：19～1.5 L）で、次いで酢酸エチル：
塩化メチレン（1：9、2 L）で溶離した。首題化合物
を含む部分を併せ蒸発乾固して首題化合物 5.415 g
（89%）を得た。¹Hmr(CDCl₃) δ：7.80—6.70
（1.5H、m、トリチル）、5.23および4.90（1H、
2 s、H-C-O）、4.50—4.10（3H、m、H-3お
よびO-CH₂）、2.60（2H、m、H-2）、0.95
（2H、m、CH₂-Si）および0.1 ppm（9H、s、
Si-CH₃）；ir(CHCl₃) ν_{max}：3520（-OH）、
1765（β-ラクタムのC=O）、1740（エステル
のC=O）、1595（C-H、芳香族）、1257、
860および840 cm⁻¹（C-Si）
1-(β-トリメチルシリルエチル2'-クロロ-2'-ア
セタイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

した。粗媒を蒸発し残渣をシリカゲルパッド（100 g、
4.7×11 cm）上でヘクサン-ベンゼン（1：1、400
ml）およびエーテル-ベンゼン（1：19、1 L）で精製
した。適当部分を蒸発して首題化合物 4.64 g（92%）
を得た。¹Hmr(CDCl₃) δ：7.50（1.5H、m、芳香
族H）、5.77と5.43（1H、2 s、CH-Cl）、4.7
—4.2（3H、m、H-4とCH₂-O）、2.85—2.50
（2H、m、H-3）、1.15（2H、m、CH₂-Si）
および0.06 ppm（9H、s、Si-CH₃）；ir（生）
ν_{max}：1760（C=O）、860と840 cm⁻¹
（C-Si）。

1-(β-トリメチルシリルエチル-2'-トリフェニルホ
スホランニリデン-2'-アセタイト)-4-トリチルチオ-
2-アゼチジノン



1-(β-トリメチルシリルエチル2'-ヒドロキシ-
2'-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン
（4.9 g、9.37ミリモル）、ピリジン（0.84 ml、
10.38ミリモル）および乾燥THF（40 ml）の混合液
を窒素雰囲気のもとで-15℃で撹拌しながら乾燥THF
（9 ml）中のチオニル塩化物（0.74 ml、10.37ミリモ
ル）の溶液を滴加した。混合物を-15℃で2時間撹拌し
た。沈殿をセライト層で濾過除去しベンゼン（50 ml）で
洗った。濾液を30℃で真空蒸発した。残渣をベンゼン
（100 ml）にとかし木炭処理しセライト層をとし濾過

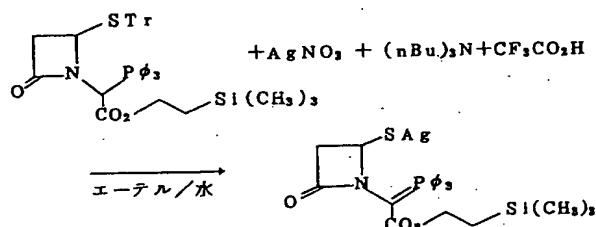


上記クロロアゼチジノン（4.12 g、7.568ミリモル）
のジオクサン（20 ml）溶液をトリフェニルホスフィン
（2.209 g、8.424ミリモル）および2,6-ルチジン
（0.98 ml、8.424ミリモル）で処理した。混合物を
3.5時間還流させた。冷却溶液を濾過し白色固体をTHF
で洗った。濾液を蒸発乾固し残渣をシリカゲルカラム
（200 g、4×31 cm）上で酢酸エチル-ヘクサン（3
：7、1 L；7：3、1 L）を用いて精製し首題ホスホラ
ン（4.836 g、83%）を得た。ir（フィルム）
ν_{max}：1755（C=O）、1615（ホスホラン）、

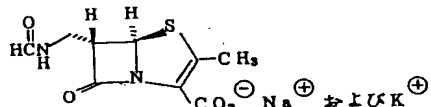
850と830 cm^{-1} (Si-C)。

$\text{C}_{47}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{PSSi}$ の分析計算値: C, 73.89; H, 6.07; N, 1.81; 測定値: C, 72.18; H, 6.08; N, 1.83。

銀1-(β -トリメチルシリルエチル2'-トリフェニル
ホスホランニリデン-2'-アセタイト)-2-アゼチジ
ン-4-チオレイト

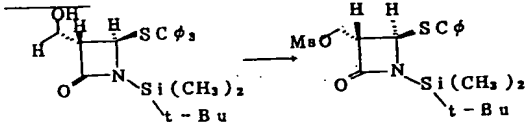


1-(β -トリメチルシリルエチル-2'-トリフェニル
-ホスホランニリデン-2'-アセタイト)-2-アゼチジ
ノン(7.64g, 1.0ミリモル)をエーテル(60ml)に



トランス1-(β -トリメチルシリル)-3-メタン
-スルホニルオキシメタン-4-トリチルチオ-2-アゼ

チジノン



ジクロロメタン(50ml)中にトランス-1-(β -
トリメチルシリル)-3-ヒドロキシメチル-4-トリ
チルチオ-2-アゼチジノン(8.0g, 1.636ミリモル)
の溶液に5℃においてジクロロメタン(10ml)中のメタ
ンスルホニル塩化物(1.4ml, 1.8ミリモル)およびトリ
エチルアミン(2.5ml, 1.8ミリモル)を加え攪拌のもと
で1時間攪拌した。次いで溶液を順次1N冷塩酸、1M炭

とかした。硝酸銀水溶液(0.5M, 80ml, 40ミリモル)

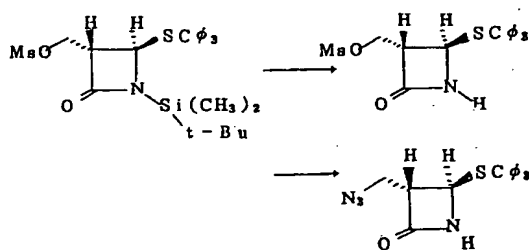
を加えた後トリブチルアミン(3ml, 1.258ミリモル)
とトリフルオロ酢酸(0.154ml, 0.2ミリモル)のエー
テル(20ml)溶液を迅速(1分間)に加えた。混合物を
機械的に攪拌(19分間)した。沈殿物をろ過しエーテル
200mlで洗い、水中で粉碎し、再びろ過してエーテル
100mlで洗った。炭褐色固体を真空乾燥(アスピレータ
で10分間、真空ポンプで65分間)して首題化合物
(6.42g)を得た。ir(CHCl₃) ν_{max} : 1862
(C=O)、1650(ホスホラン)、860と840 cm^{-1}
(Si-C)。

例 47

6-ホルムアミドメチル-2-メチルペネム-3-カルボ
ン酸、ナトリウムおよびカリウム塩類

炭酸ナトリウムおよび塩水で洗い乾燥(MgSO₄)し真空
蒸発した。残渣(ヒドロオキシおよびメシレイトepdの
混合物)を前記のとおり再度処理しメシレイト(9.0g,
9.7%)を無定形固体として得た。これは更に精製するこ
となくそのまま次工程に使用した。分析試料を塩化メチレ
ンから再結晶させた。融点167-168℃。ir(生)
 ν_{max} : 1755 cm^{-1} ; ^1Hmr (CDCl₃) δ : 7.3
(1.5H, m)、4.4(1H, d, J=2Hz)、3.9
(1H, dd, J=8Hz, 4Hz)、3.2(2H, bs)、
2.8(3H, s)、0.95(9H, s)および0.3ppm
(6H, s)。

トランス3-メタンスルホニルオキシメチル-4-トリチ
ルチオ-2-アゼチジノンおよびトランス3-アジドメチ
ル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



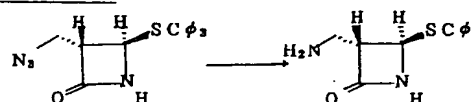
HMPA (90 ml) 中にトランス-1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-メタンスルホニルメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (2.10 g, 3.70 ミリモル) の溶液を氷浴上で冷却し H₂O (10 ml) 中にアジ化ナトリウム (2.7 g, 4.12 ミリモル) の液を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し酢酸エチルで希釈し H₂O (5×100 ml) で洗い乾燥 (MgSO₄) し真空蒸発した。トランス-3-メタンスルホニルオキシメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンを HMPA (90 ml) で稀め室温で H₂O (10 ml) 中にアジ化ナトリウム (2.7 g,

乾燥メタノール (500 ml) 中にトランス3-アジドメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (1.00 g, 4.75 ミリモル) の溶液に塩化アンモニウム (1.90 g) と亜鉛粉末 (1.0 g) を加えその懸濁液を室温で5時間攪拌した。反応混合物を濾過し蒸発した。残渣を1N塩酸とベンゼンに分配した。水性相を1M重炭酸ナトリウム液でアルカリ性とし塩化メチレンで抽出した。抽出液を塩水で洗い乾燥 (MgSO₄) し真空蒸発した。粗アミンをエーテルから晶出させて1.405 g (79%) を得た。融点139℃; C₂₃H₂₂N₂OCl-1/4CH₂Cl₂に対する分析計算値: C, 70.56; H, 5.73; N, 7.08; 測定値: C, 70.68; H, 5.94; N, 7.27; *i*r (CHCl₃) ν_{\max} : 3400 と 1760 cm⁻¹; ¹Hmr (CDCl₃) δ : 7.35 (15H, m), 5.15 (1H, m), 4.3 (1H, bs), 2.7-3.5 (3H, m), および 1.3 ppm (2H, m)

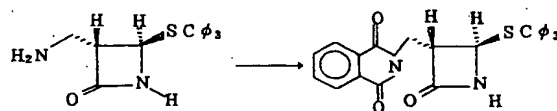
4.12 ミリモル) を含む液と処理し60℃で2時間加熱し冷水とすりつぶした。粗アジ化物をベンゼン-エーテル (5:1) で希釈し水 (5×20 ml) で洗った。溶媒を蒸発した後エーテルから晶出させてアジ化物1.80 g (77%) を白色固体として得た。融点174-75℃;

C₂₃H₂₀N₄OS の分析計算値: C, 68.97; H, 5.03; N, 13.99; 測定値: C, 68.78; H, 5.00; N, 14.16; *i*r (ヌジオール) ν_{\max} : 2100, 1765 cm⁻¹; ¹Hmr (CDCl₃) δ : 7.35 (15H, m), 4.75 (1H, bs), 4.4 (1H, d, J=2 Hz) および 3.1-3.7 ppm (3H, m)。

トランス-3-アミノメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



トランス3-フタルイミドメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



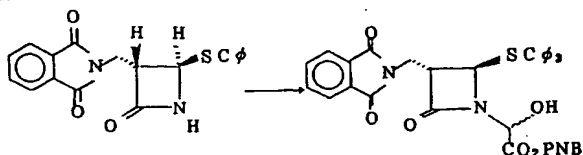
ベンゼン (200 ml) 中にトランス3-アミノ-メチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (1.39 g, 3.72 ミリモル) とN-カルベトオキシフタルイミド (8.3 g, 3.79 ミリモル) の溶液を15時間還流加熱した。溶媒を真空蒸発し残渣をエーテルから晶出させて首題化合物1.74 g (93%) を得た。融点172-3℃。

C₃₁H₂₄N₂O₃S に対する分析計算値: C, 73.78; H, 4.79; N, 5.55; 測定値: C, 73.92; H, 4.87; N, 5.49; *i*r (CHCl₃) ν_{\max} : 1770 と 1715 cm⁻¹; ¹Hmr (CDCl₃) δ : 7.8 (4H, m),

7.3 (1H, m)、4.45 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$)、
3.3-4.1 (3H, m) および 3.3-4.6 ppm (1H, m)。

トランス-3-フタルイミドメチル-1-(パラニトロベン
ンジル-2'-ヒドロキシ-2'-アセタイト)-4-トリ

チルチオ-2-アゼチジノン



テトラヒドロフラン (250 ml) 中にトランス-3-フ
タルイミドメチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン
(17.4 g, 34.52ミリモル)、パラニトロベンジルグ
リオキシレイト水和物 (9.4 g, 41.4ミリモル) および
トリエチルアミン (4.8 ml, 34.5ミリモル) の混合物を
室温で20時間攪拌した。反応混合物を真空蒸発しベン
ゼン中の活性炭を加えた。溶媒を蒸発して粗ヒドロキシ

ロキシ-2'-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-ア
ゼチジノン (25 g, 35ミリモル) の溶液を冷却 (0℃、
氷浴) しこれにテトラヒドロフラン中1M塩化チオニル溶
液 (46 ml, 46ミリモル) を滴加し次いでテトラヒド
ロフラン中1Mピリジン溶液 (46 ml, 46ミリモル) を滴
加した。反応混合物を室温で20分間攪拌し石油エーテル
(50 ml) で希釈しセライト/活性炭床で濾過した。溶媒
を真空蒸発してクロロアゼチジノン (26 g, 定量的) を
無定形固体として得た。これは精製することなく次工程に
使用した。 $\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}: 1775 \text{ と } 1720 \text{ cm}^{-1}$; $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 8.12 (2\text{ H, d, } J=9\text{ Hz})$ 、 $7.60 (2\text{ H, d, } J=9\text{ Hz})$ 、 $7.3 (1\text{ H, m})$ 、 $5.25 (2\text{ H, m})$ 、 $4.7-5.4 (1\text{ H, m})$ 、 $4.55 (1\text{ H, bs})$ と $3.3-4.0 \text{ ppm} (3\text{ H, m})$ 。

トランス-3-フタルイミドメチル-1-(パラニトロベ

リオキシレイト (25 g, 定量的) を無定形固体として得
た。これは更に精製することなく次工程に使用した。

$\text{ir}(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}}: 1770 \text{ と } 1715 \text{ cm}^{-1}$;

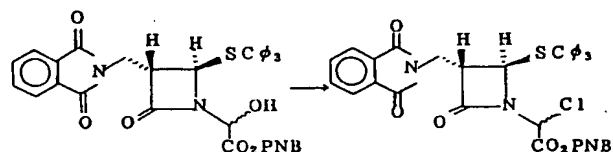
$^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 8.1 (2\text{ H, d, } J=9\text{ Hz})$ 、

$7.55 (3\text{ H, d, } J=9\text{ Hz})$ 、 $7.3 (1\text{ H, m})$ 、

$5.0-5.4 (2\text{ H, bs})$ 、 $4.3-5.0 (2\text{ H, m})$ およ
び $2.8-3.8 \text{ ppm} (4\text{ H, m})$ 。

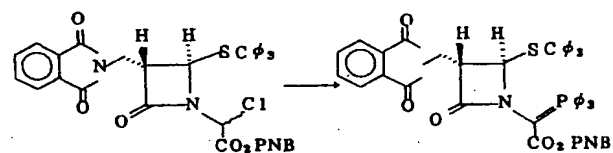
トランス-3-フタルイミドメチル-1-(パラニトロベ
ンジル-2'-クロロ-2'-アセタイト)-4-トリチルチ

オ-2-アゼチジノン



テトラヒドロフラン (150 ml) 中にトランス-3-フ
タルイミドメチル-1-(パラニトロベンジル-2'-ヒド

ンジル-2'-トリフェニルホスホリアニリデン-2'-アセ
タイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



ジオクサン (200 ml) 中にトランス-3-フタルイミ
ドメチル-1-(パラニトロベンジル-2'-クロロ-2'-
アセタイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

(26 g, 35.5ミリモル)、トリフェニルホスフィン

(10.25 g, 39.1ミリモル) および 2,6-ルチジン

(4.6 ml, 39.1ミリモル) の混合物を100℃で20時

間加熱した。反応混合物をセライトで濾過し蒸発し残渣を

シリカゲルカラム (350 g) 上でクロマトグラフ法によ

りベンゼンからベンゼン/エーテル (1:1) で溶離しホ

スホラン (21 g, 62%) を白色固体として得た。

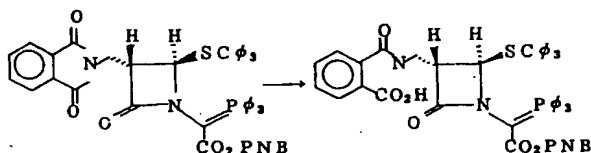
$i r(CHCl_3) \nu_{max}: 1750 \text{ 及 } 1710 \text{ cm}^{-1}$;

$^1Hmr(CDCl_3) \delta: 7.4(3H, m), 4.8-5.4$

$(3H, m), 4.6(2H, m), \text{ および } 3.7 \text{ ppm}$

$(1H, bs)$ 。

トランス-3-フタルイミドメチル-1-(パラニトロベ
ンジル-2'-トリフェニルホスホルアニリデン-2'-アセ
テイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



テトラヒドロフラン(30 ml) およびアセトン(30 ml)

中にトランス-3-フタルイミドメチル-1-(パラニ
トロベンジル-2'-トリフェニルホスホルアニリデン-2'-
アセテイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

(1.802 g, 1.883 ミリモル) の懸濁液を冷却(氷浴)

ジクロロメタン(125 ml) 中にトランス-3-フタル
イミドメチル-1-(パラニトロベンジル-2'-トリフェ
ニルホスホルアニリデン-2'-アセテイト)-4-トリチ
ルチオ-2-アゼチジノン(1.71 g, 1.754 ミリモル)

の溶液に室温においてジクロロメタン(30 ml) 中に N,N' -
ジシクロヘキシルカルボジイミド(3.62 g, 1.754
ミリモル) の液を滴加した。液をセライトで濾過し蒸発し
て首題化合物(1.823 g, 定量的) を油として得た。こ
れは更に精製することなくそのまま次工程に使用した。

$i r(\text{生}) \nu_{max}: 2110, 1755 \text{ および } 1710 \text{ cm}^{-1}$;

$^1Hmr(CDCl_3) \delta: 7.5(3H, m), 4.6-5.3$

$(4H, m), \text{ および } 3.9 \text{ ppm}(2H, bs)$ 。

トランス-3-アミノメチル-1-(パラニトロベンジル
-2'-トリフェニルホスホルアニリデン-2'-アセテイト)
-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

し、アセトン/水1:1(30 ml) 中に硫化ナトリウム

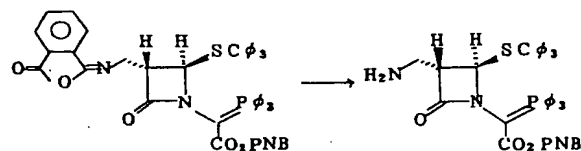
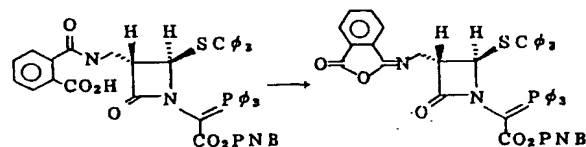
(4.97 g, 20.7 ミリモル) の液を滴加した後8時間還
流加熱させた。反応混合物を水で稀め1N塩酸で酸性とし
ジクロロメタンで抽出した。有機抽出液を塩水で洗い真空

蒸発して首題化合物1.71 g(88%) を無定形淡黄色固
体として得た。これは更に精製することなく次工程に使用

した。 $i r(\text{生}) \nu_{max}: 3150-3600, 1750$

$\text{及 } 1700 \text{ cm}^{-1}$; $^1Hmr(CDCl_3) \delta: 7.4(3H, m), \text{ および } 3.3-5.5 \text{ ppm}(8H, m)$ 。

トランス-3-フタルイソイミドメチル-1-(パラニ
トロベンジル-2'-トリフェニルホスホルアニリデン-2'-
アセテイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



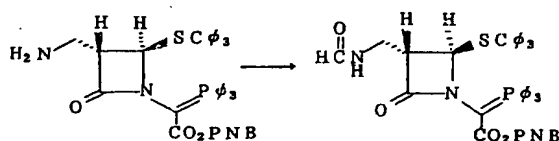
テトラヒドロフラン(40 ml) 中にトランス-3-フ
タルイソイミドメチル-1-(パラニトロベンジル-2'-
トリフェニルホスホルアニリデン-2'-アセテイト)-トリ
チルチオ-2-アゼチジノン(5.9 g, 6.16 ミリモル)

の溶液を-20℃に冷却し N_2 のもとでヒドラジン(0.2
ml, 6.16 ミリモル) を滴加し30分間攪拌した。反応混
合物を1N塩酸で酸性としエーテルで洗い水性相を1M重

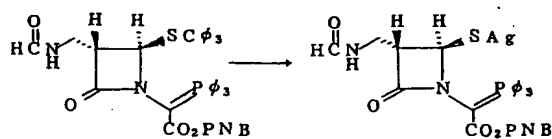
炭酸ナトリウムでアルカリ性とし塩化メチレンで抽出した。
有機抽出液を塩水で洗い乾燥($MgSO_4$) し蒸発した。残
渣をシリカゲルカラム(60 g) 上でエーテルから酢酸エ
テルで溶離精製し無定形固体アミノホスホラン3.83 g

(66%)を得た。ir (CHCl₃) ν_{\max} : 1730、
1710 cm⁻¹; ¹Hmr (CDCl₃) δ : 6.5—8.1 (3.4
H, m)、5.8—5.3 (6H, m)、および0.9—1.9
ppm (2H, m)。

トランス3-ホルムアミドメチル-1-(パラニトロベン
ジル-2'-トリフェニルホスホルアニリデン-2'-アセテ
イト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



ジクロロメタン (50 ml) 中にトランス3-(アミノメ
チル-1-(パラニトロベンジル-2'-トリフェニルホ
スホルアニリデン-2'-アセテイト)-4-トリチルチオ-
2-アゼチジノン (5.0 g、6.04ミリモル) の溶液を冷
却 (氷浴) し N₂ のもとでジクロロメタン (5 ml) 中に酢



ジクロロメタン (10 ml) 中にトランス3-ホルムアミ
ドメチル-1-(パラニトロベンジル-2'-トリフェニル
ホスホルアニリデン-2'-アセテイト)-4-トリチルチ
オ-2-アゼチジノン (550 mg、0.64ミリモル) の溶
液を蒸発乾燥し熱メタノール (20 ml) で稀釈した。液を
60℃で攪拌しながら予め60℃に加熱したメタノール中
の0.15M硝酸銀溶液 (5.7 ml、0.86ミリモル) を加え
た後メタノール中1.5Mビリジン溶液 (0.57 ml、0.86
ミリモル) を加えた。クリーム状液を室温で30分間、次
いで氷浴中で2時間攪拌した。固体をろ過し冷メタノール
とエーテルで洗い乾燥してベージュ色固体銀塩300 mg
(65%)を得た。これは更に精製することなく次工程に

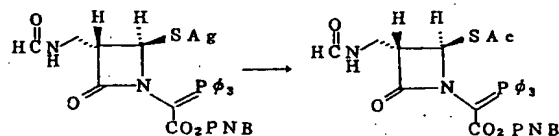
酸基酸無水物 (600 mg、6.8ミリモル) の溶液を滴加し
つづいてジクロロメタン (2 ml) 中にトリエチルアミン
(1 ml、7ミリモル) の溶液を滴加し30分間攪拌した。

液を順次1N塩酸、水、1M重炭酸ナトリウムおよび塩水
で洗った。有機層を乾燥 (MgSO₄) し蒸発しシリカゲル
カラム (50 g) 上でクロマトグラフ法にかけた。エーテ
ルから酢酸エチルで溶離し無定形固体ホルムアミド2.0 g
(39%)を得た。ir (CHCl₃) ν_{\max} : 1740、
1685および1620 cm⁻¹; ¹Hmr (CDCl₃) δ :
6.6—8.2 (3.5H, m)、および2.5—5.3 ppm
(7H, m)。

トランス銀3-ホルムアミドメチル-1-(パラニトロベ
ンジル-2'-トリフェニルホスホルアニリデン-2'-アセ
テイト)-2-アゼチジノン-4-チオレイト

使用した。

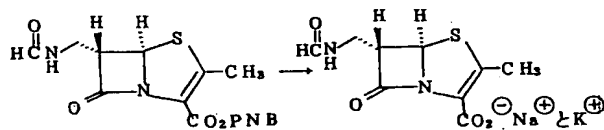
トランス4-アセチルチオ-3-ホルムアミドメチル-1
-(パラニトロベンジル-2'-トリフェニルホスホルアニ
リデン-2'-アセテイト)-2-アゼチジノン



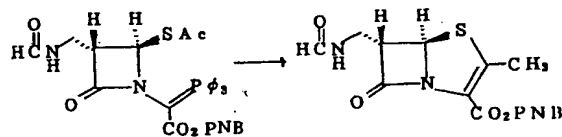
ジクロロメタン (10 ml) 中にトランス銀3-ホルムア
ミドメチル-1-(パラニトロベンジル-2'-トリフェニ
ルホスホルアニリデン-2'-アセテイト)-2-アゼチジ
ノン-4-チオレイト (800 mg、1.11ミリモル) の溶
液を冷却 (氷浴) し N₂ のもとでジクロロメタン中1M塩
化アセチル (1.33 ml、1.33ミリモル) 液を滴加し次い
でジクロロメタン中1Mビリジン (1.33 ml、1.33ミリ
モル) 液を滴加した。溶液を氷浴中で1時間攪拌した後セ

ライトをとおし、濾過した。濾液を順次1N塩酸、水、1M重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗い、有機層を乾燥(MgSO₄)し、蒸発した。残渣をシリカゲルカラム(50g)上で酢酸エチル酢酸エチル中10%メタノールで溶離精製し、首題化合物450mg(62%)を得た。ir(CHCl₃) ν_{\max} : 1755、1685および1620 cm⁻¹; ¹Hmr(CDC1₃) δ : 8.18(2H, d, J=9 Hz)、7.0-8.0(20H, m)、6.75(2H, d, J=9 Hz)、6.3(1H, m)、5.5(1H, m)、5.2(2H, bs)、4.9(1H, bs)、3.6(1H, m)、3.0(1H, m)、および2.2 ppm(3H, 2s)。
パラニトロベンジル-6-ホルムアミドメチル-2-メチルベネム-3-カルボキシレイト

6-ホルムアミドメチル-2-メチルベネム-3-カルボキシレイト、ナトリウムおよびカリウム塩



パラニトロベンジル6-ホルムイミドメチル-2-メチルベネム-3-カルボキシレイト(80mg、0.21ミリモル)、セライト上パラジウム(30%、100mg)、テトラヒドロフラン(10ml)、エーテル(25ml)および0.05M緩衝液pH7(4.46ml、0.233ミリモル)の混合物をボール振盪器上水素初圧45psiにおいて3時間水素添加した。触媒をセライトで濾過除去し水洗し、濾液と洗液を併せ相を分離した。水性相をエーテル(3×15ml)で洗い凍結真空乾燥した。粗固体をhplcで精製してナトリウムとカリウム塩の混合物18mgを得た。

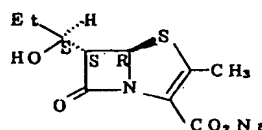


トルエン(10ml)中にトランス4-アセチル-チオ-3-ホルムアミドメチル-1-(パラニトロベンジル-2'-トリフェニルホスホルアニリデン-2'-アセイト)-2-アゼチジノン(450mg、0.686ミリモル)の溶液を12時間還流加熱した。濃縮しシリカゲルカラム上エーテルからエーテル中10%メタノールで溶離精製して無定形固体ベネム100mg(39%)を得た。ir(CHCl₃) ν_{\max} : 1780と1690 cm⁻¹; ¹Hmr(CDC1₃) δ : 8.2(2H, d, J=9 Hz)、8.2(1H, s)、7.6(2H, d, J=9 Hz)、6.9(1H, m)、5.55(1H, s)、5.35(2H, 2s)、3.3-4.1(3H, m)、および2.33 ppm(3H, s)。

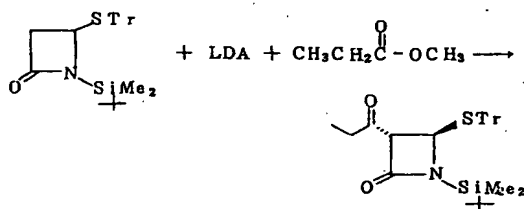
UV(H₂O) λ_{\max} : 299(ε4933)、259(ε4094); ir(ヌジヨール) ν_{\max} : 3100-3650と1755 cm⁻¹; ¹Hmr(D₂O) δ : 8.15(1H, s)、5.53(H, d, J=1.4 Hz)、4.0(1H, m)、3.74(2H, d, J=5 Hz)、3.25-4.25(1H, m)および2.27 ppm(3H, s)。

例 48

(1'S, 5R, 6Sおよび1'R, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-1'-プロピル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸、ナトリウム塩(異性体C)



トランス1-ヒドロキシ-2-アゼチジノン類



方法：

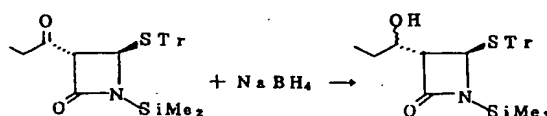
乾燥THF (200 ml) 中にジイソプロピルアミン (850 ml、60ミリモル) の溶液をN₂のもとで冷却 (ドライ-アイス-アセトン浴) 攪拌しそれにn-BuLi (37.50 ml、1.6 M/ヘクサン、60ミリモル) を滴加した。混合物を冷却攪拌し乾燥THF (100 ml) 中に1-*t*-ブチルジメチルシリル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (22.9 g、50ミリモル) の液を加えた。15分後にメチルプロピオネイト (40 ml、過剰) を加え、反応混合物を-78℃に4時間保った。次いで冷却浴を取り去り内部温度を0℃にした。(40分迄) これを氷-

(7.6 g、200ミリモル) の溶液を室温で18時間攪拌した。これを氷-HCl (1N) (pH 6) 上に注入しエーテルで抽出した。酸性相をエーテルで数回抽出し併せたエーテル液を塩水で洗い乾燥 (Na₂SO₄) し蒸発して無定形固体2.5 gを得た。この粗生成物をSiO₂ (ACT. 1、400 g) 上でクロマトグラフ法を行ない先づCH₂Cl₂で溶離して10.8 gの1-*t*-ブチルジメチルシリル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノンを得た。次いでCH₂Cl₂中20%エーテルで溶離し2異性体トランスアルコールの混合物として首題化合物10.3 gを得た。これをh.p.l.c (ウォーターアソシエイツ、系500) により溶離剤としてCH₂Cl₂中10%EtOAcを用いて分離した。異性体C、白色固体、3.8 g; 融点 (石油エーテル) 134-36℃; ¹Hmr (CDCl₃) δ: 7.1-7.8 (15H, m, ST r)、4.35 (H, d)、3.1 (H, dd)、2.5 (H, m)、

HCl (pH ~ 6) 上に注入しエーテルで抽出した。層を分離し水性層をエーテルで抽出した。併せたエーテル液を水と塩水で洗い乾燥 (Na₂SO₄) した。これを真空蒸発して定量的収量で油を得た。これは出発物質と首題化合物の混合物であつた。これはそのまま使用し次工程で精製した。

ir (生) ν_{max}: 1710 (—C=O—)、1750 cm⁻¹ (β-ラクタム)。

1-*t*-ブチルジメチルシリル-3-(1'-ヒドロキシ-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン

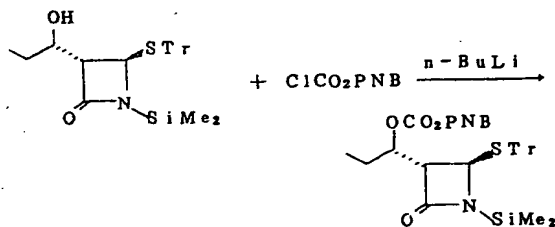


方法：

THF (400 ml) 中の1-*t*-ブチルジメチルシリル-3-プロピオニル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (2.6 g、50ミリモル) とボロ水素化ナトリウム

0.7-1.7 (5H, m)、0.97 (9H, s) および 0.25 ppm (6H, s); C₃₁H₃₉NO₂SSi に対する分析計算値: C, 71.91; H, 7.59; N, 2.71; 測定値: C, 71.51; H, 7.60; N, 2.96。異性体B、白色固体5.4 g; 融点 (ペンタン-石油エーテル) 97-99℃。¹Hmr (CDCl₃) δ: 7.1-7.8 (15H, m, ST r)、4.15 (H, d)、3.4 (H, dd)、3.2 (H, m)、0.7-1.7 (5H, m)、0.65 (9H, s) および 0.1 ppm (6H, s)。回収出発物質に基づくこれら2アルコールの全収率は67.5%であつた。

(1'S, 3S, 4R および 1'R, 3R, 4S) 1-*t*-ブチルジメチルシリル-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体C)



方法:

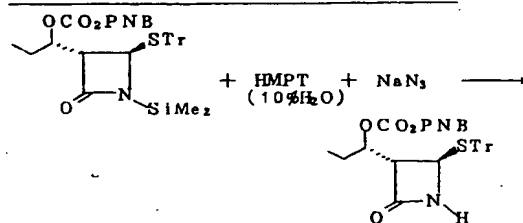
乾燥THF(20 ml)中に(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)1-*t*-ブチルジメチルシリル-3-(1'-ヒドロキシ-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(3.1 g, 6ミリモル)の液を冷却(ドライアイス-アセトン浴)しN₂のもとで1.6 M n-BuLi/ヘクサン液(4.88 ml, 7.8ミリモル)を滴加し-78℃で25分間攪拌した。次いでパラニトロベンジルククロホルメイト(1.56 g, 7.2ミリモル)を乾燥THF(10 ml)にとかした液を上記液に滴加し得た混合物を-78℃で4時間攪拌した。これをエーテルで稀

10% H₂Oを含むHMPT(40 ml)中に(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)1-*t*-ブチルジメチルシリル-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(4.2 g, 6ミリモル)の液を冷却(氷浴)しアジ化ナトリウム(0.78 g, 12ミリモル)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。液を水(100 ml)で稀釈しベンゼン:石油エーテル(1:1)(4×15 ml)で抽出した。有機相を水洗(6×30 ml)し塩水で洗った。これを乾燥(Na₂SO₄)し蒸発乾固し固体3.5 g(定量的収量)を得た。これをベンタンと処理し濾過して淡黄色固体を3.4 g得た。融点84-86℃; ¹Hmr(CDCI₃) δ: 8.2(2H, d)、7-7.7(17H, n)、5.2(2H, s)、4.95(H, dt)、4.4(NH)、4.25(H, d)、3.4(H, dd)、1.7(2H, m)

釈しNH₄Cl溶液と塩水で洗った。有機相を乾燥

(Na₂SO₄)し蒸発乾固して首題化合物4.2 g(定量的収量)を得た。¹Hmr(CDCI₃) δ: 8.2(2H, d)、7.0-7.7(17H, m)、5.13(2H, s)、4.05(H, d)、3.75(H, dt)、3.25(dd)、0.55-1.8(5H, m)、0.9(9H, s)および0.25 ppm(6H, d)。

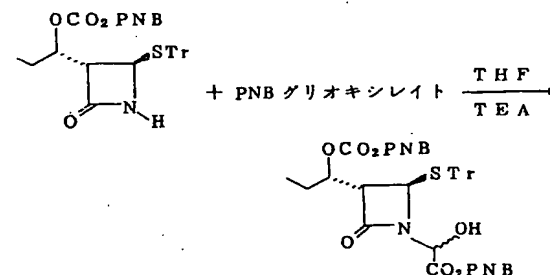
(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)



方法:

および0.95 ppm(3H, t)。

(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)3-(1'-パラニトロベンジル-ジオキシカルボニル-1'-プロピル)-1-(パラニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-ヒドロキシ-2''-アセテイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)



方法:

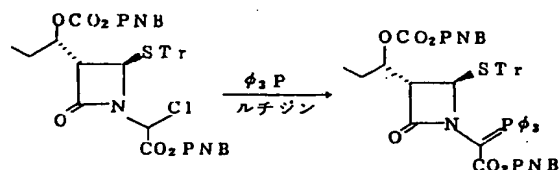
乾燥THF(50 ml)中に(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-

アゼチジノン(異性体C)(3.2g、5.5ミリモル)の溶液に接触量のTEA(4滴)とNa₂SO₄(生成H₂O吸収のため)を加えた。得た混合物を室温で6時間攪拌した。これを濾過し蒸発乾固して無定形固体4.35g(定量的収量)を得た。¹Hmr(CDCl₃)δ: 8.25(4H、dd) 7-7.9(19H、m)、5.28(2H、s)、5.1(2H、s)、4.8(H、d)、4.4(H、dd)、4.1(H、dt)、3.4(H、m)、1.1-1.8(2H、m)、および0.8ppm(3H、t)。

(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S) 3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-プロピル)-1-(パラニトロベンジル2"-クロロ-2"-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)

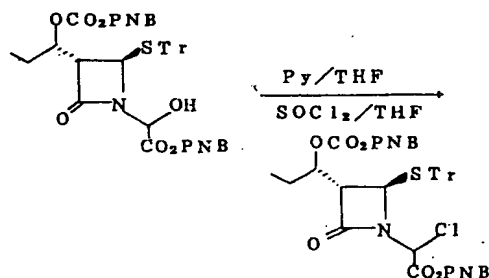
(2H、s)、5.1(2H、s)、4.5(H、m)、3.85(H、m)、3.4(H、m)、1.25-2.0(2H、m)および0.9ppm(3H、t)。

(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-プロピル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフエニルホスホルアニリデン-2"-アセタイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)



方法:

ジオクサン(35ml)中に上記クロロ化合物(3.7g、4.568ミリモル)の溶液にP(Ph)₃(1.197g、5ミリモル)とルチジン(0.54g、5ミリモル)を加えた。混合

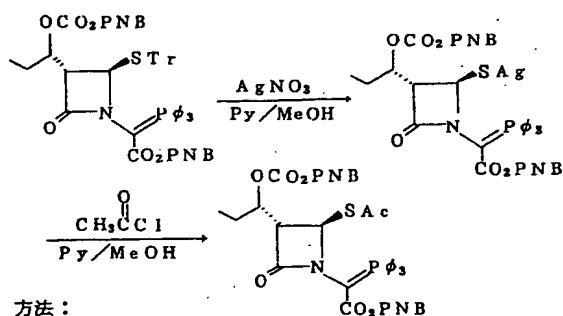


方法:

乾燥THF(30ml)中に上記グリオキシレイト(4.35g、5.5ミリモル)の冷却(氷塩浴)溶液に1MPy/THF(7ml、7ミリモル)を加えた後1MSOCl₂/THF(7ml、7ミリモル)を滴加した。得た混合物を上記温度で1時間攪拌した。これをベンゼン(30ml)で稀め氷水浴中で30分攪拌しセライト-木炭層をとおして濾過した。濾液を蒸発乾固して無定形固体3.8g(65.3%)を得た。¹Hmr(CDCl₃)δ: 8.15(4H、d)、6.75-7.7(19H、m)、5.65(H、s)、5.2

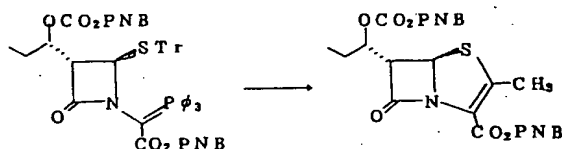
物を油浴中100℃で3日間加熱した。これを冷却しエーテルで稀釈し順次1N HCl、1M NaHCO₃および塩水で洗った。乾燥(Na₂SO₄)しセライト-活性炭をとおして濾過した。濾液を蒸発乾固して油3.6gを得た。これをSiO₂(120g)上でクロマトグラフ法によりベンゼン、ベンゼン-エーテルで溶離して無定形固体首題化合物1.45g(31%)を得た。Ir(生)ν_{max}: 1750 cm⁻¹(ブロード)。

(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S) 3-アセチルチオ-3-(1'-パラニトロベンジルジオキシカルボニル-1'-プロピル)-1-(パラニトロベンジル2"-トリフエニルホスホルアニリデン-2'-アセタイト)-2-アゼチジノン(異性体C)



方法:

MeOH (40 ml) 中に上記ホスホラン (1.4 g、1.35 ミリモル) の熱 (60°C) 溶液に MeOH (10 ml) 中に AgNO₃ (0.3 g、1.76 ミリモル) の熱溶液を攪拌しながら加えた後ピリジン (0.107 g、0.11 ml、1.76 ミリモル) を加えた。銀メルカプチドが直ちに沈殿しはじめた。混合物を室温で15分間、次いで0°Cで2時間攪拌した。これを濾過し固体を冷 MeOH とエーテルでよく洗い 1.2 g (定量的収量) を得た。融点 113–115°C (d); ir (ヌジヨール) ν_{max} : 1740–1760



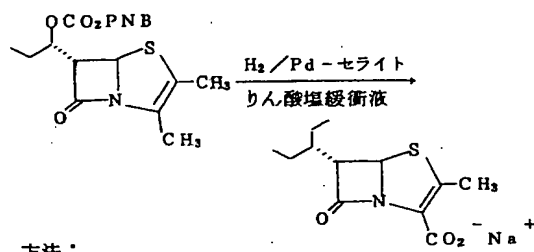
方法:

トルエン (35 ml) 中に上記ホスホラン (0.4 g、1.077 ミリモル) の溶液を還流加熱してトルエンを留出させた。黄色液を7.5時間還流した後蒸発乾燥して粘油 0.76 g を得た。これを SiO₂ (ACT 1、30 g) 上でクロマトグラフ法によりベンゼンおよびベンゼン-エーテルで溶離し固体首題化合物 0.32 g (53.4%) を得た。融点 (ペンタン) 160–162°C; ¹Hmr (CDC1₃) δ : 7.3–8.4 (8H, m、芳香族)、5.4 (H, d)、5.3 (4H、ベンジル類、m)、5.0 (H, dt)、4.0 (H, dd)、2.35 (6H, s)、0.8 (2H, dq) および 1.0 ppm (3H, t)。

cm⁻¹ (ブロード)。この固体をそのまま使用した。

CH₂Cl₂ (15 ml) に上記メルカプチド (1.2 g、1.35 ミリモル) の溶液を冷却 (氷浴) し CH₂Cl₂ (2 ml) 中に塩化アセチル (0.118 g、0.107 ml、1.5 ミリモル) の液を加え、次いで CH₂Cl₂ (2 ml) 中にピリジン (0.119 g、0.122 ml、1.5 ミリモル) の液を加えた。混合物を0°Cで30分間攪拌しセライトで濾過して銀塩を除去し濾液を HCl (0.5N)、H₂O、0.5M NaHCO₃ および塩水で順次洗った。CH₂Cl₂ 液を乾燥 (Na₂SO₄) し蒸発乾燥し無定形固体として首題化合物 0.94 g (83.4%) を得た。ir (生) ν_{max} : 1750 cm⁻¹ (ブロード)。(1'S, 5R, 6S および 1'R, 5S, 6R) パラニトロベンジル 6-(1'-パラニトロベンジルオキシカルボニル-1'-プロピル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレイト (異性体 C)

(1'S, 5R, 6S および 1'R, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-1'-プロピル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸 (異性体 C)、ナトリウム塩



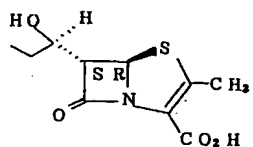
方法:

THF (10 ml)、Et₂O (20 ml)、H₂O (10 ml) およびリン酸塩緩衝液 (pH 7、2 ml) 中に上記エステル (48 mg、0.086 ミリモル) および 30% Pd-セライト (100 mg) を加えた混合物を初圧 50 psi で23時間水素添加した。有機層を水洗 (5×5 ml) し併せた水層を EtOAc (2×10 ml) で洗った。次いで水性層を凍結真空乾燥して首題化合物 30 mg を白色塩として得た。

$\text{ir (KBr)} \nu_{\text{max}}: 1750 (\beta\text{-ラクタム})$ および
 $1600-1650 \text{ cm}^{-1}$ (ブロード、 $-\text{CO}_2^-$);
 $\text{UV } \lambda_{\text{max}}: 258 (\epsilon 1105)$ および $305 (\epsilon 1244)$ 。

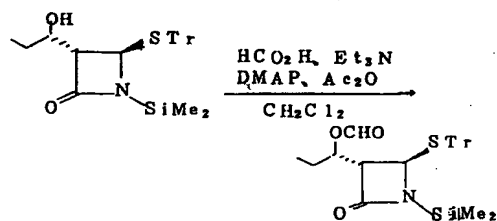
例 49

(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) 6-(1'-ヒ
 ドロキシ-1'-プロピル)-2-メチルペネム-3-カル
 ボン酸、ナトリウムおよびカリウム塩(異性体B)



(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 1-t'-ブチ
 ルジメチルシリル-3-(1'-ホルミルオキシ-1'-プロ
 ピル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)

アゼチジノン(異性体B)(3.612g、7mmol)の冷
 却(0℃)溶液に Et_3N (4.48ml、35mmol)、
 HCO_2H (0.63ml、16.8mmol) および DMAP (0.854
 g、7mmol) を加え、次に無水酢酸(7.14g、70mmol)
 を滴加した。透明な黄色溶液を-40℃でかくはん
 し、得られた乳白色混合物を氷-1N HCl (pH6) に注
 加し、層を分離した。 CH_2Cl_2 溶液を 1M NaHCO_3 お
 よび塩水で洗った。この溶液を乾燥し(Na_2SO_4)、蒸発
 乾固すると固体残渣3.8gが得られた。このものをベンタ
 ンで処理し、濾過すると白色固体3.7gが得られた。
 (96.8%); 融点125-27℃; $\text{ir (ニート)} \nu_{\text{max}}:$
 $1720 (\text{H}-\text{C}=\text{O})$ および 1750 cm^{-1} ($\beta\text{-ラクタ}$
 μ); $^1\text{Hmr (CDCl}_3)$ δ : 7.1 (H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{O}$)
 6.8-7.7 (15H, m)、4.8 (H, m)、4.05 (H,
 d, $J=1.5$)、3.7 (H, m, $J=1.5$, $J=7$)、



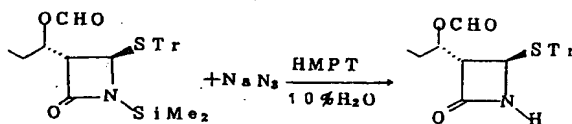
4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)をa) H. C.
 ブラウン(Brown)等、オーグ・シンズ・コレクト
 (Org. Synth. Collect)、第5巻、977頁
 (1973年)およびb) ヘルメット・ホルブリッゲン
 (Helmet Vorbruggen)等、アンゲヴ・ヘム
 (Angew. Chem.)、Int. Ed.、第17巻、569
 頁(1976年)に従って製造した。

操作

CH_2Cl_2 (50ml) 中の(1'R, 3S, 4R および
 1'S, 3R, 4S) 1-t'-ブチルジメチルシリル-3-(1'
 -ヒドロキシ-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-

1.4 (2H, m)、0.95 (9H, s)、0.8 (3H, t)
 および 0.1 ppm (6H, s); 元素分析値、
 $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{SSi}$ に対する計算値: C, 70.42; H,
 7.20; N, 2.57; 実験値: C, 70.20; H, 7.33;
 N, 2.73。

(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ホ
 ルミルオキシ-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-
 アゼチジノン(異性体B)



操作

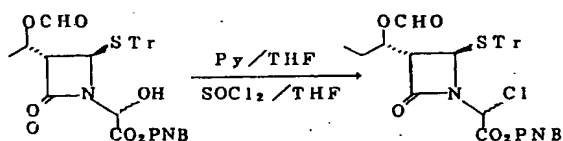
10% H_2O を含む HMT (40ml) 中の該ジメチルシ
 リル体(3.7g、6.77mmol)の冷却(氷浴)溶液に
 NaN_3 (0.91g、14mmol)を加えた。混合物を室温

で1.5時間かくはんした。このものを氷水(200 ml)に注加し、エーテル(4×40 ml)で抽出した。エーテル溶液を石油エーテルで希釈し、水および塩水で十分に洗ってHMP Tを除去した。このものを乾燥し(Na_2SO_4)、そして蒸発乾固すると濃密な無色の油2.92 gが得られた。
(定量的収率) $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.1 (H, $\text{H}-\text{C}(=\text{O})$), 7.1-7.7 (1.5 H, m, -STr), 5.23 (H, m, $J=7$), 4.3 (H, -NH), 3.25 (H, dd, $J=2.5$, $J=7$), 1.75 (2 H, m) および 1.0 ppm (3 H, t)。

(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ホルミルオキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル-2"-ヒドロキシ-2"-アセテイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)

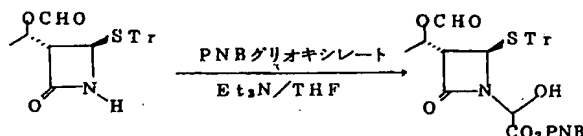
(H, m), 1.4 (2 H, m) および 0.8 ppm (3 H, t)。

(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ホルミルオキシ-1'-プロピル)-1-(p-ニトロベンジル-2"-クロロ-2"-アセテイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)



操作

乾燥THF(30 ml)中の上記グリオキシレート(4.3 g, 6.77 mmol)および1M Py/THF(8 ml, 8 mmol)の冷却(氷塩浴)溶液に1M SOCl_2 /Py(8 ml, 8 mmol)を滴加した。得られた固体混合物を上記温度で1時間かくはんした。このものをベンゼン(30 ml)で希釈し、かくはんを20分間続けた。これをセライト-活性



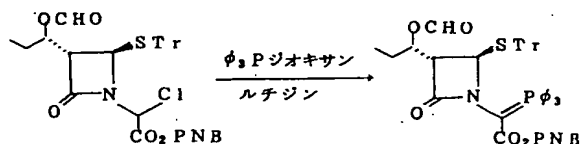
操作

THF(50 ml)中の3-(1'-ホルミルオキシ-1'-プロピル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(2.9 g, 6.77 mmol)、PNBグリオキシレート(1.59 g, 7 mmol)、 Et_3N (5滴)および Na_2SO_4 (無水, 5.0 g)の混合物を室温で18時間かくはんした。このものを濾過し、蒸発乾固すると定量的収率(4.33 g)で無定形固体が得られた。 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.2 (2 H, d), 7.1-7.8 (1.8 H, m), 5.2 (2 H, d), 4.9 (H, m), 4.65 および 4.3 [H, 4.65 ($\frac{1}{2}\text{H}$, s), 4.3 ($\frac{1}{2}\text{H}$, s)], 4.2-4.3 (H, d, $\frac{1}{2}\text{H}$, 4.2で、また $\frac{1}{2}\text{H}$, 4.3で), 3.65

炭で濾過し、濾液を蒸発乾固すると無定形固体4.1 g

(92%)が得られた。 $\text{Ir}(\text{ニート}) \nu_{\text{max}}$: 1720 ($\text{H}-\text{C}(=\text{O})$), 1750 ($\text{C}(=\text{O})-\text{OPNB}$) および 1780 cm^{-1} (β -ラクタム); $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3)$ δ : 8.25 (2 H, d), 7.8 (H, s, $\text{H}-\text{C}(=\text{O})$), 7-7.75 (1.7 H, m), 5.25 (2 H, d), 5.0 (H, m), 4.6 (H, s), 4.4 (H, d), 3.7 (H, m), 1.6 (2 H, m) および 0.9 ppm (3 H, t)。

(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ホルミルオキシ-1'-プロピル)-1-(p-ニトロベンジル-2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテイト)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)

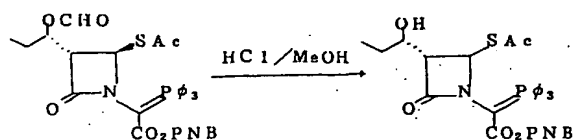


操作

ジオキサン (40 ml) 中の上記クロロ化合物 (4.0 g、6.07 mmol)、 ϕ_3P (1.834 g、7 mmol) およびビリジン (0.749 g、7 mmol) の混合物を2日間100℃ (油浴) に加熱した。このものを冷却し、エーテルで希釈および1N HClの冷溶液、1M $NaHCO_3$ および塩水で順次洗滌した。有機溶液を乾燥し (Na_2SO_4)、そしてセライト-活性炭で濾過した。この溶液を蒸発乾固すると油が得られ、これを SiO_2 (Act, 1, 200 g) でクロマトグラフィーし、ベンゼンおよびベンゼン-エーテルで溶出すると無定形固体として標記化合物2.60 g (48.45%) が得られた。ir (ニート) ν_{max} : 1720 ($H-\overset{O}{\parallel}C-O-$) および 1750-1760 cm^{-1} ($-CO_2PNB$ および β -ラクタム)。
(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) 4-アセチル

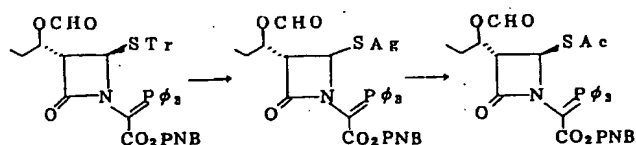
0.71 mmol) およびビリジン (0.079 g、1 mmol) の冷却 (氷浴) 混合物に CH_2Cl_2 (5 ml) 中の CH_3COCl (0.079 g、1 mmol) を添加した。0℃で1時間かくはんした後、これを濾過した。濾液を0.5M HClの冷溶液、0.5M $NaHCO_3$ および塩水でよく洗滌した。このものを乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発乾固すると油0.43 g が得られた。(63%) ; ir (ニート) ν_{max} : 1700-1760 cm^{-1} (ブロード- $\overset{O}{\parallel}C$ および β -ラクタム)。

(1'R, 3S, 4R および 1'S, 3R, 4S) およびアセチル
チオ-3-(1'-ヒドロキシ-1'-プロピル-1-p-ニトロベンジル 2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン (異性体B)



チオ-3-(1'-ホルミルオキシ-1'-プロピル)-1-

(p-ニトロベンジル 2"-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン (異性体B)



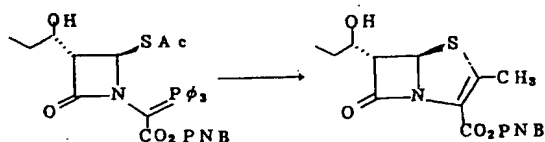
操作

0.15M $AgNO_3-CH_3OH$ (8.7 ml、1.3 mmol) の塩溶液を $MeOH$ (5 ml) 中の上記ホスホラン (0.88 g、1 mmol) およびビリジン (0.103 g、1.3 mmol) の混合物 (60℃に加熱) に加えた。混合物を室温で15分間0℃で2時間かくはんした。このものを濾過し、 $MeOH$ で洗うと黄色固体として銀メルカプタイド0.53 g (71%) が得られ、これをそのまま使用した。
 CH_2Cl_2 (10 ml) 中の上記メルカプタイド (0.53 g、

操作

THF (10 ml) 中の上記ホルメート (1.0 g、1.45 mmol) を室温で $HCl/MeOH$ (10 ml、2 ml濃 HCl から製造し、 $MeOH$ で希釈して2.4 ml容量とする) で処理した。混合物を室温で0.5時間保持した。これを1M $NaHCO_3$ で塩基性化し、 $EtOAc$ 溶液で抽出し、塩水で洗滌しそして乾燥した (Na_2SO_4)。このものを蒸発させると粗標記化合物0.9 g が得られた。このものを SiO_2 でクロマトグラフィーを行い、エーテルおよびエーテル: $EtOAc$ (1:1) で溶出すると無定形固体として純粋な標記化合物0.6 g が得られた (62.5%) ; 1Hmr ($CDCl_3$) δ : 8.25 (2H, d)、7.3-8.1 (17H, m、芳香族)、5.6 (H, m)、5.2 (2H)、4.9 (H)、4.4 (H, m)、2.3 (3H, SAc)、1.5 (2H, m) および 0.9 ppm (3H, t)。

(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) p-ニトロベンジル 6-(1'-ヒドロキシ-1'-プロピル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレート (異性体 B)

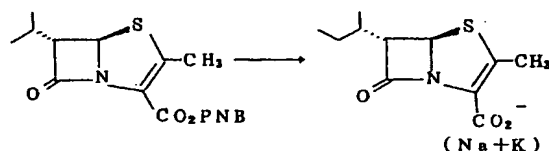


操作

トルエン (45 ml) 中の上記ホスホラン (0.2 g, 0.3 mmol) を加熱還流させ、トルエン 5 ml を留去した。得られた溶液を 6 時間還流させた。このものを冷却し、蒸発乾燥させると油 0.2 g が得られた。このものを SiO_2 でクロマトグラフィーを行い、エーテルで溶出すると白色固体として標記化合物 0.1 g が得られた。87%; 融点 (ペンタン) 133-135°C; ^1Hmr (CDCl_3) δ : 8.3 (2H, d), 7.6 (2H, d), 5.6 (H, d), 5.35

(2H, d), 4.15 (H, m), 3.8 (H, m), 2.4 (3H, s, CH_3), 2.2 (1H, OH), 1.7 (2H, m) および 1.05 ppm (3H, t)。

(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-1'-プロピル)-2-メチルペネム-3-カルボキシ酸 (異性体 B)、K および Na 混合塩



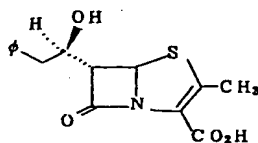
操作

THF (15 ml), Et_2O (25 ml) および脱イオン水 (15 ml) 中の上記エステル (0.07 g, 0.185 mmol), 30% Pd-セライト (150 mg) および緩衝溶液 (pH 7, 4 ml) の混合物を 4 時間初圧 48 psi で水素添加した。このものをセライトで濾過し、層を分離した。水層を

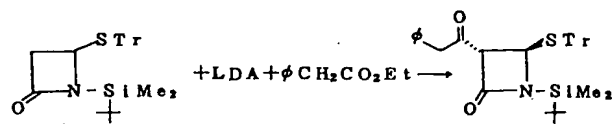
酢酸エチルで洗い、次いで凍結乾燥すると固体 9.1 mg が得られた。ir (KBr) ν_{max} : 1780 (β -ラクタム) および 1650 cm^{-1} (ブロード、 $-\text{CO}_2^-$); UV H_2O λ_{max} : 255 (ϵ 983) および 300 (ϵ 1092)。

例 50

(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-2'-フェニルエチル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸 (異性体 B)



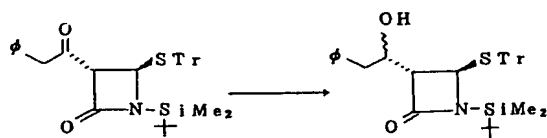
トランス 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-フェニルアセチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



乾燥 THF (100 ml) 中の 1-t-ブチルジメチルシリル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (183.2 g, 40 mmol) を N_2 のもとで冷却 (-78°C) LDA 溶液 [N_2 のもとで -78°C において乾燥 THF (150 ml) 中にジイソプロピルアミン (229.5 ml, 160 mmol) に 1.6 M n-BuLi (101.25 ml, 162 mmol) を滴加し、次に 30 分間 -78°C でかくはんして調整] に滴加した。混合物を 30 分間 -78°C でかくはんし、乾燥 THF (50 ml) 中のフェニル酢酸エチル (15.66 g, 15.12 ml, 93.6 mmol) を滴加し、反応混合物を 2 時間 -78°C でかくはんした。このものを氷-1N HCl (pH 5-6) に注加し、そしてエーテルで数回抽出した

エーテル溶液を塩水で洗い、乾燥した(Na_2SO_4)。このものを蒸発乾固して粗製固体3.37gを得た。これをエーテル(10 ml)に溶解し、ペンタン(200 ml)で磨砕した。固体を濾過し、ペンタンで数回洗って白色固体1.83g(79.6%)を得た。融点141-143, ^1Hmr (CDCl_3) δ : 7.0-7.6(20H, m)、4.8(H, d)、3.7(H, d)、3.53(H, s)、3.43(H, s)、1.5(9H, s)および0.3 ppm(6H, s)。

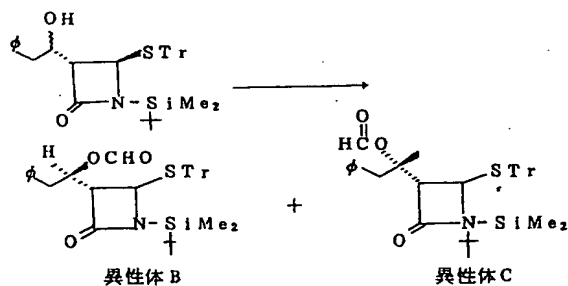
1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-2'-フェニルエチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(2トランスジアステレオマー)



THF(200 ml)にトランス1-(*t*-ブチルジメチル

(9H, d)および0.25 ppm(6H, s)。

1-(*t*-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ホルミルオキシ-2'-フェニルエチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン



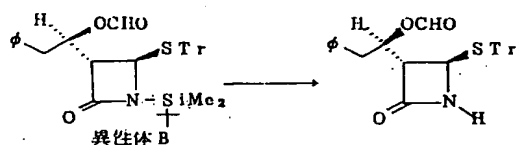
CH_2Cl_2 (250 ml)中のアルコール(1.44g, 2.49 mmol)の上記混合物の冷却(-40℃)溶液に Et_3N (15.93 ml, 125 mmol)、 HCO_2H (2.24 ml, 5.976 mmol)およびDMAP(3.04 g, 24.9 mmol)を加えた。5分間かくはん後、無水酢酸(2.53 ml, 24.9 mmol)を滴加した。透明な溶液を15分間-40

ルシリル)-3-フェニルアセチル-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(2.88g, 50 mmol)および NaBH_4 (0.5g, 0.25 mol)を室温で18時間かくはんした。混合物を氷-1N HClに注加し、 CH_2Cl_2 で抽出した。 CH_2Cl_2 溶液を塩水で洗い、乾燥した(Na_2SO_4)。このものを蒸発乾固すると無定形固体(2.77g)が得られた。固体の一部(2.30g)を SiO_2 でクロマトグラフィーを行い、ヘキサン:エーテルで溶出すると灰色がかつた白色の固体(1.44g)が得られ、このものは1:1の比率での(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S)と(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S)異性体の混合物であることが判つた(60%)。 ^1Hmr (CDCl_3) δ : 7-7.7(20H, m)、4.37($\frac{1}{2}\text{H}$, d)、4.18($\frac{1}{2}\text{H}$, d)、3.3-3.8(H, m)、3.45($\frac{1}{2}\text{H}$, dd)、3.1($\frac{1}{2}\text{H}$, dd)、2.7(2H, m)、0.87

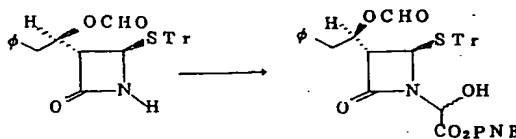
でかくはんし、これにより白色の濁つた混合物となつた。このものを更に45分間(計1時間)-40℃に保持した。これを氷-1N HClに注加し、層を分離した。 CH_2Cl_2 溶液を冷1N HCl、 H_2O 、1M NaHCO_3 および塩水で十分に洗滌した。このものを乾燥し(MgSO_4)、蒸発させると無定形固体1.40gが得られた。これをhplc[ウォーター・アソシエーツ(Water Associates)、システム500]で分離した。「異性体B」60g、融点172-73℃および「異性体C」60g、融点188-89℃。純粋な化合物の総収量1.20g(73.2%)。異性体C: ^1Hmr (CDCl_3) δ : 6.8-7.7(21H, m)、5.05(H, d t)、4.05(CH, d)、3.65および3.75(H, 2個の二重線)、2.7-2.9(2H, d)、0.88(9H, s)、および0.2 ppm(6H, s)。異性体B: ^1Hmr (CDCl_3) δ : 7.75(H, s)、6.9

—7.5 (20H, m), 4.3 (H, dt), 3.95 (H, d), 3.57 (H, dd), 2.95 (H, s), 2.85 (H, s), 0.9 (9H, s) および 0.2 ppm (6H, s)。

3-(1'-ホルミルオキシ-2'-フエニルエチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S鏡像異性体)



10%の水を含むHMPT(50 ml)中の上記ホルメート(5.9 g, 0.375 mmol)の冷却(氷浴)溶液にNaN₃(1.3 g, 2.0 mmol)を加えた。混合物を室温で1.5時間かかはんした。このものを氷水(300 ml)に注加し、エーテルで抽出した(3×100 ml)。エーテル溶液を水



乾燥ベンゼン(100 ml)中のPNBグリオキシレート(2.37 g, 0.16 mmol)の懸濁液を2時間ディーン・スターク(Dean Stark)装置(モレキュラーシーブ3 Åを充填)で還流させた。次に、上記N-H化合物(4.2 g, 0.537 mmol)を加え、更に1時間還流を続けた。これを室温に冷却し、Et₃N(0.12 ml, 0.85 mmol)を加え、混合物を1.5時間室温でかはんした。このものを蒸発乾燥させると定量的収率で2種の異性体アルコール混合物として標記化合物が得られた。¹Hmr(CDCI₃)δ: 8.0-8.3(2H, 2本の二重線), 7.5および7.6(H, 2本の一重線), 7.0-7.4(20H, m), 5.25(2H, d), 4.9(H, OH), 4.25

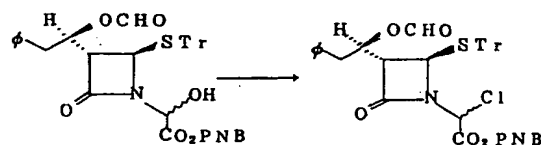
および塩水でよく洗滌した。このものを乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させると固体残渣が得られた。これを石油エーテルで処理し、濾過すると白色固体4.4 g(92%)が得られた。融点169-71℃。分析値、C₃₁H₂₇NO₃Sに対する計算値: C 75.43, H 5.51, N 2.84; 実験値: C

75.04, H 5.64, N 2.78。¹Hmr(CDCI₃)δ: 7.9(H, s), 7.1-7.6(20H, m), 5.4(H, m), 4.6(H, NH), 4.2(H, d), 3.3(H, dd), 3.15(H, s)および3.0(H, s)。

3-(1'-ホルミルオキシ-2'-フエニルエチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S鏡像異性体)

および4.35(H, 2本の二重線), 3.5-4.5(H, m, ブロード), 3.1-3.3(H, m)および2.9 ppm(2H, m)。

3-(1'-ホルミルオキシ-2'-フエニルエチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-クロロ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S鏡像異性体)



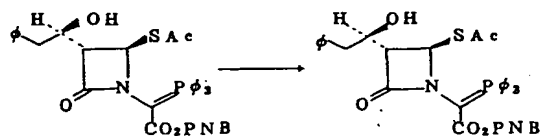
乾燥THF(30 ml)中の上記グリオキシレート(6.0 g, 0.537 mmol)の冷(氷塩浴)溶液にTHF(10 ml, 1.0 mmol)中のピリジンの1M溶液を加え、次いでTHF(10 ml, 1.0 mmol)中のチオニルクロライドの1M溶液を滴加した。上記温度で1時間後に、このものを

Chemical reaction scheme showing the conversion of a penicillin derivative to a penam derivative. The starting material is a penicillin derivative with a phenyl group (ϕ) at C6, a benzyl group (CH_2Ph) at C2, and a 2-phenyl-2-oxoethyl group (CO_2PNB) at C3. The reaction involves the loss of the benzyl group and the formation of a double bond between C2 and C3, resulting in a penam derivative with a phenyl group (ϕ) at C6 and a 2-phenyl-2-oxoethyl group (CO_2PNB) at C3.

8.333 mモル)、 ϕ_3P (2.489 g、0.5 mモル) およ
びルチジン (1.0165 g、1.1 ml、2.5 mモル) の混合
物を18時間110℃(浴温)で加熱した。このものを冷
却し、セライトで濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、
冷1N HCl、 H_2O 、1M $NaHCO_3$ および塩水で洗滌し
た。このものを乾燥し(Na_2SO_4)、そして蒸発乾固すると
粗製生成物8.0 gが得られた。このものを SiO_2 でクロ
マトグラフィーを行い、エーテル：ヘキサン(1:1)で
溶出すると標記化合物4.0 gが得られた。融点(エーテル
から針状晶) 235-37℃(d)(51%) ; ir (フ
イルム) ν_{max} : 1720、1750 cm^{-1} 。

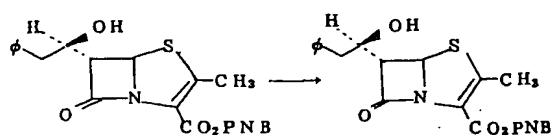
(0.27g, 3.5mmol)で滴加処理した。混合物を室温で3時間かくはんした。これをセライト(Celite)で濾過し、濾液を冷1N HCl、H₂O、1M NaHCO₃および塩水で洗滌した。このものを乾燥し(MgSO₄)、そして蒸発乾固すると無定形固体1.0g(89.8%)が得られた。¹Hmr(CDCl₃) δ : 8.2(2H, d)、7.0-

4-アセチルチオ-3-(1'-ヒドロキシ-2'-フェニル
エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフエニル
ホスホラニリデン-2"-アセテート)-2-アゼチジノン
(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S鏡像異性体)

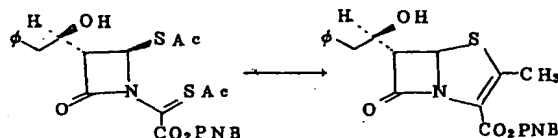


THF (10 ml) 中の上記ホスホラン (1.8 g、24.16 mmol) の溶液を 1N HCl / MeOH (10 ml) で処理し、そして混合物を 4 時間室温でかくはんした。このものを濃縮してメタノールを除去し、冷水で希釈し、1M NaHCO₃ で塩基性化し、それから CHCl₃ で抽出した。CHCl₃ 溶液を乾燥し (MgSO₄)、蒸発すると無定形固体 1.65 g が得られた。このものを SiO₂ でクロマトグラフィーを行い、エテール：酢酸エチルで溶出すると標記化合物 1.30 g (75%) が得られた。¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.2 (2H, d), 6.7-8.0 (2.2H, m), 4.0-6.0 (5H, m), 2.5-3.5 (3H, m) および 2.2 ppm (3H, SAce)。
p-ニトロベンジル 6-(1'-ヒドロキシ-2'-フェニルエチルエチル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレート
 (1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R 鏡像異性体)

5S, 6R 鏡像異性体)



p-ニトロベンジルエステル (0.33 g、0.75 mmol)、0.05M 緩衝液 (pH 7、17.4 ml)、THF (30 ml)、Et₂O (30 ml)、蒸留 H₂O (60 ml) および 3% Pd/セライト (0.69 g) の混合物を 24 時間 50 psi の初圧で水素添加した。このものをセライトで濾過し、有機層を水で洗った。水層を合し、EtOAc で数回洗い、18 時間凍結乾燥すると黄色固体塩として標記化合物が得られた。このものを少量の水で処理し、冷 1N HCl で酸性化し、そして CHCl₃ で十分に抽出した。CHCl₃ 溶液を乾燥し (MgSO₄)、蒸発させると固体残渣が得られた。このものをエーテルで処理し、濾過すると白色固体 3.0 mg が得ら



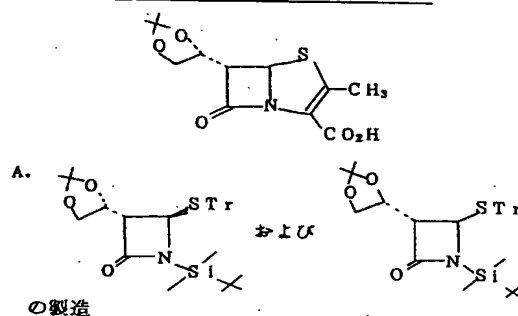
トルエン (80 ml) 中の上記ホスホラン (1.2 g、1.67 mmol) の溶液を 6 時間加熱還流させた (10 ml を留出して存在する水分および低沸点溶媒を除去した)。このものを蒸発乾固し、そして粗製生成物を SiO₂ でクロマトグラフィーを行つた。カラムをエーテルで溶離して標記化合物が無定形固体 0.65 g (89%) が得られた。¹Hmr (CDCl₃) δ: 8.2 (2H, d), 7.6 (2H, d), 5.4 (H, d), 5.2-5.4 (2H, d), 4.0-4.5 (H, m), 3.7-4.0 (H, dd), 3.0 (2H, d) および 2.3 ppm (3H, s)。

6-(1'-ヒドロキシ-2'-フェニルエチル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸 (1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R 鏡像異性体)

れた。(13.2%) 融点 165-167°C; ir (Nujol) ν_{max}: 3580 (OH, シヤープ)、1660 および 1760 cm⁻¹; UV (MeOH) λ_{max}: 310 (ε 5490) および 254 (ε 4880)。

例 51

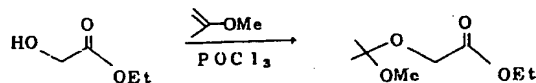
(4'R, 5R, 6S および 4'S, 5S, 6R) 6-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸 (異性体 C)



の製造
 (4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) および (4'S,

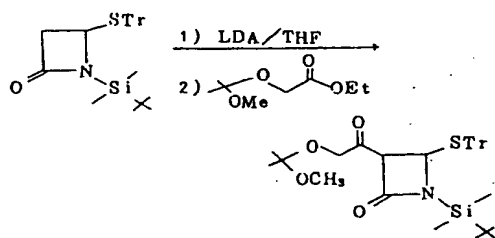
3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(2', 2'-ジメチル-1'-, 3'-ジオキソラン-4'-イル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)および(異性体B))

エチルO-(2-メトキシ-2-プロピル)グリコレート¹⁾



CH₂Cl₂ (150 ml) 中のエチルグリコレート (15.6 g, 0.150 モル; 新たに蒸留) および 2-メトキシプロペン (16.4 g, 0.216 モル; 95% 純度)²⁾ の溶液に 0-5℃ でオキシ塩化りん (3 滴, 3.5 mg, 0.23 mmol) を加え、そして混合物を 0-5℃ で 5 分、それから室温で 1.5 時間かくはんした。次に、これをピリジン (30 滴) で急冷し、45 分間かくはんし、溶媒を蒸発させた。ペンタン (150 ml) で希釈した残渣を K₂CO₃ で乾燥し

オ-2-アゼチジノン



-78℃ で THF (400 ml; LAH から新たに蒸留) 中のジイソプロピルアミン (18.5 ml, 0.134 モル) のかくはん溶液に N₂ 雰囲気下に n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン, 90 ml, 0.144 モル) を加えた。30 分後、THF (100 ml) 中の 1-(t-ブチルジメチルシリル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (50.0 g, 0.109 モル) の溶液を 10 分間かけて滴加し、そして混合物を 5 分間かくはんした。このピンク色の溶液にエチルO-(2-メトキシ-2-プロピル)グリコレート (23.94 g,

た。沸過後、溶媒を蒸発させると無色の油として標記化合物 27.89 g (0.158 モル, 100%; 94.9% 純度)

得られた。¹Hmr (CCl₄) δ: 1.25 (H, t, J = 7 Hz -CH₂CH₃), 1.28 (6H, s, Me₂), 3.12 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (2H, s, -OCH₂CO-), 4.10 (2H, q, J = 7 Hz, -CH₂CH₃); ¹³C (= ート) ν_{max}: 1760 および 1735 cm⁻¹ (エステル)。

1) J. メインバルド (Meinwald) 等, テト. レト

(Tet. Lett.), 4327 頁 (1978 年)

2) M. S. ニュウマン (Newman) および M. C.

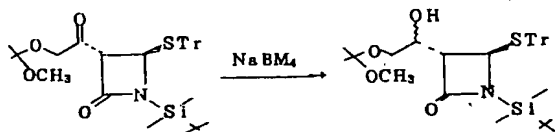
バンデル・ツパン (Vander Zwan), J. Org.

Chem., 第 38 巻, 2910 頁 (1973 年)

(3S, 4R および 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ケト-2'-(2''-メトキシ-2''-イソプロピルオキシ)-1'-エチル)-4-トリチルチ

0.136 モル) を加え、そして混合物を 1 時間かくはんした。ドライアイス浴を除去した後、飽和 NH₄Cl 溶液 (200 ml) を加え、次いで塩水 (100 ml) を加えた。水層を Et₂O で抽出した (3 × 100 ml)。有機抽出液を合し、塩水で洗滌し、乾燥し (Na₂SO₄) それから蒸発させると粗橙色油として標記化合物 60.95 g (0.103 モル, 粗収率 94.6%) が得られた。この粗生成物を次に反応に使用した。純粋な試料はカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 溶離剤: 2% Et₂O ベンゼン中); ¹Hmr (CDCl₃) δ: 0.30 (6H, s, Si-CH₃), 0.95 (9H, s, t-Bu), 1.12 (3H, s, CH₃), 1.15 (3H, s, CH₃), 3.15 (3H, s, OCH₃), 3.57 (1H, AB の A, J_{gem} = 17 Hz), 3.77 (1H, d, J = 1.6 Hz, H-5), 3.97 (1H, AB の B, J_{gem} = 17 Hz), 4.83 (1H, d, J =

1.6 Hz, H-4), 7.1-7.6 (15 H, m, 芳香族 Hs);
 $\text{ir}(\text{ニート}) \nu_{\text{max}}: 1750, 1725, 1710 \text{ cm}^{-1}$
 (C=O); $\text{tlc}, \text{Rf} 0.53$ (ベンゼン; $\text{Et}_2\text{O}=4:1$), $\text{Rf} 0.61$ (ヘキサン; $\text{EtOAc}=2:1$).
 (3S, 4R および 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシ-インプロピルオキシエチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (C-1' でのエビマーの混合物)

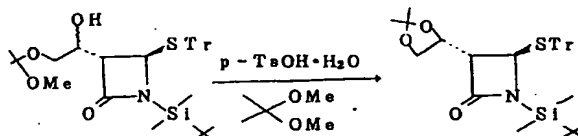


THF (100 ml) 中の粗製 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ケト-2'-(2''-メトキシ-2''-インプロピルオキシ)-1'-エチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (60.95 g, 0.103 モル) の溶

=2:1)。

この粗製物質を精製することなく次の反応に使用した。

(4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) および (4'S, 3S, 4R および 4'R, 3R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-オキシラン-4'-イル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C および 異性体 B)



CH_2Cl_2 (500 ml) 中の (3S, 4R および 4R, 4S) 1-(t-ブチルジメチルシリル)-3-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシインプロピルオキシエチル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (C-1' でのジアステロオマーの混合物) (57.1 g, 0.0966 モル; 粗製) の

液を無水 EtOH (350 ml) で希釈し、そしてこの溶液に 0℃ で NaBH_4 (4.88 g, 0.156 モル) を加えた。

混合物を室温で 2 時間かくはんし、塩水 (280 ml) をゆつくり添加することにより急冷した。混合物を Et_2O で抽出し (3×150 ml)、抽出液を塩水で洗い、乾燥し

(Na_2SO_4) そして蒸発させると黄色残渣が得られた。これを CH_2Cl_2 (500 ml) に再溶解した。このものを再び乾燥し (Na_2SO_4)、そして蒸発させると黄色粗フォームとして標記化合物 57.1 g (0.0966 モル, 粗収率 93.8%) が得られた。 $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 0.17$ (s, Si-CH_3), 0.80, 0.87 (2 s, Si-t-Bu), 1.22, 1.25 (2 s, CH_3), 3.03 (s, OCH_3), 4.32 (d, $J=2 \text{ Hz}$, H-4), 7.0-7.7 (m, 芳香族 Hs); $\text{ir}(\text{ニート}) \nu_{\text{max}} 3480$ (OH), 1745 (C=O), 1595 (芳香族); $\text{Rf} 0.47$ および 0.42 (ヘキサン; EtOAc

溶液を室温で p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (200 mg)

および 2,2-ジメトキシプロパン (20 ml) で処理し、次に 1 時間かくはんした。このものを飽和 NaHCO_3 次いで塩水で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、そして蒸発させると黄色

色味を帯びたフォームとして標記化合物 (異性体 B および 異性体 C) の混合物 49.64 g (0.0888 モル, 粗収率 91.9%) が得られた。これを HPLS [ウォーターズ

(Waters) 500 シリカゲル; 溶離剤ヘキサン: $\text{EtOAc}=9:1$] で精製し、晶出させると白色結晶として標記化合物 (異性体 C) 14.28 g (25.5 m モル, 26.4%)

が得られた。融点 146-7℃ (ペンタン); $^1\text{Hmr}(\text{CCl}_4) \delta: 0.27$ (6 H, s, Si-CH_3), 0.95 (9 H, s, Si-t-Bu), 1.15 (6 H, s, di-Me) 2.5-2.9 (1 H, m, H-4'), 2.97 (1 H, t, $J=1.8 \text{ Hz}$, H-3), 3.25-3.9 (2 H, m, H-5'), 4.27

(1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$, H-4), 7.1-7.6 (15H, m, 芳香族Hs); $\text{ir}(\text{nujol}) \nu_{\text{max}}: 1750$ (C=O) および 1595 cm^{-1} (芳香族); $\text{Rf } 0.45$ (ヘキサン: EtOAc=4:1)。また、白色結晶として標記化合物 1.450g (25.9mmol, 収率25.9%) (異性体B) が得られた。融点 $144-5^\circ\text{C}$ (Et₂O-ペンタシ); $^1\text{Hmr}(\text{CCl}_4) \delta: 0.02$ (6H, s, SiMe), 0.833 (9H, s, Si-tBu), 1.13, 1.18 (6H, 2s, diMe), 2.5-2.8 (1H, m, H-4'), 3.3-4.1 (2H, m, H-5'), 3.48 (1H, dd, $J_{3,4}=1.5\text{ Hz}$, $J_{3-4'}=5.0\text{ Hz}$, H-3), 3.93 (1H, d, $J_{4-3}=1.5\text{ Hz}$, H-4), 7.1-7.7 (15H, m, 芳香族Hs); $\text{ir}(\text{nujol}) \nu_{\text{max}}=1650$ (C=O) および 1595 cm^{-1} (芳香族); $\text{Rf } 0.37$ (ヘキサン: EtOAc=4:1)。分析値 $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{SSi}$

-アゼチジノン (異性体C) (1.43g, 25.6mmol) のかくはん溶液に $0-5^\circ\text{C}$ でゆつくりと (20分) H_2O (25.6ml) 中のアジ化ナトリウム (2.50g, 38.4mmol; 1.5eq) の溶液を加えた。混合物を室温で2時間かくはんし、冷水 (2.5L) に注加した。形成した白色沈殿を採集し、 H_2O で洗い、乾燥すると白色固体として標記化合物 1.126g (25.3mmol, 粗収率98.8%) が得られた。純粋な物質は CH_2Cl_2 -Et₂O から結晶化させることによつて得られた。融点 $192-3^\circ\text{C}$ (分解); $^1\text{Hmr}(\text{CDCl}_3) \delta: 1.53, 1.57$ (6H, 2s, di-Me), 3.27 (1H, t, $J=3\text{ Hz}$, H-3), 3.8-4.4 (3H, m, H-4' および H-5'), 4.40 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$, H-4), 4.47 (1H, br, NH, D₂O 交換) および 7.1-7.7 ppm (15H, m, 芳香族Hs); $\text{ir}(\text{nujol}) \nu_{\text{max}}: 3220$ (NH),

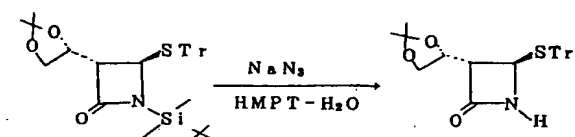
に対する計算値: C 70.80, H 7.38, N 2.50, S

5.73; 実験値: (異性体C) C 70.23, H 7.30, H 7.3-; N 2.41, S 5.53 および (異性体B) C 70.52, H 7.31, N 2.40, S 5.05。

B. ペネム生成物 (異性体C) の製造

(4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-4-ト

リチルチオ-2-アゼチジノン (異性体C)

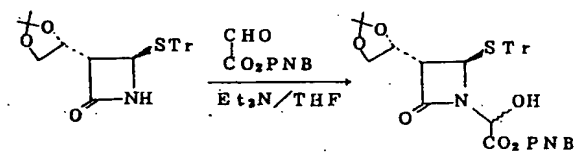


ヘキサメチルホスホリクトリアミド (230.4ml) 中の (4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 1-(t-ブチル-ジメチルシリル)-3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-4-トリチルチオ-2

1760 (C=O) および 1950 cm^{-1} (芳香族);

$\text{Rf } 0.31$ (ヘキサン: EtOAc=3:2)。

(4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル 2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (C-2" でのエビマーの混合物) (異性体C)



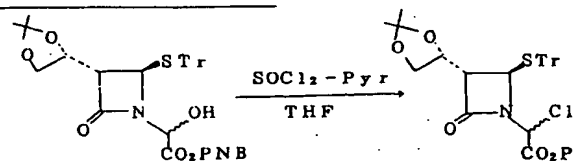
ベンゼン (500ml) 中の p-ニトロベンジルグリオキシレート水和物 (6.57g, 28.95mmol; 1.15eq) の懸濁液を2時間ディーン-スタークトラップで加熱還流させた。溶媒を蒸発させると p-ニトロベンジルグリオキシレートが油として得られた。THF (350ml, LAH

から蒸留) 中の上記油および(4'R, 3S, 4Rおよび4'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(1.12g, 2.52mmol)の混合物を室温でN₂ 下に18時間(一夜)トリエチルアミン(289mg, 2.86mmol)で処理した。溶媒蒸発後、CH₂Cl₂で希釈した残渣を1N HCl(2.9ml)を含む塩水、飽和NaHCO₃および塩水で順次洗い、乾燥し(Na₂SO₄)、そしてEt₂O(30ml)添加後蒸発させると白色フォーム(foam)として標記化合物1.72g(2.63mmol、粗収率100%; 純度95.8%)が得られた。Rf 0.40および0.30(ベンゼン: Et₂O=3: 2)、各異性体はhplc(SiO₂、溶離剤、ベンゼン: Et₂O=3: 2)で分離し、そしてCH₂Cl₂-Et₂Oから結晶化させることによつて精製した。異性体I: Rf 0.40(ベンゼン:

Et₂O=3: 2); 融点153-4°C; ¹Hmr(CDCl₃) δ: 1.20(6H, s, di-Me)、3.1(2H, m, H-3およびOH)、3.5-4.2(3H, m, H-4'およびH'-5')、4.55(1H, d, J=2Hz, H-4)、5.12(1H, br, H-2''), 5.30(2H, s, OCH₂Ar)および7.1-8.3ppm(19H, m, 芳香族Hs); ir(nujol) ν_{max}: 3370(OH)、1775(β-ラクタム)および1745cm⁻¹(エステル); 分析値、C₃₆H₃₄N₂O₈Sに対する計算値: C 66.04、H 5.23、N 4.28、実験値: C 65.85、H 5.64、N 4.11。異性体II: Rf 0.30(ベンゼン: Et₂O=3: 2); 融点164-5°C; ¹Hmr(CDCl₃) δ: 1.17(6H, s, di-Me)、~3.2(2H, m, H-3およびOH)、3.4-4.0(3H, m, H-4'およびH'-5')、4.57(1H, d, J=2Hz, H-4)、5.23(1H,

br, -2''), 5.27(2H, s, -OCH₂Ar)、および7.1-8.3ppm(19H, m, 芳香族Hs); ir(nujol) ν_{max}: 3340(OH)、1765(β-ラクタム)および1740cm⁻¹(エステル); 分析値、C₃₆H₃₄N₂O₈Sに対する計算値: C 66.04、H 5.23、N 4.28、S 4.90、実験値: C 66.01、H 5.34、N 4.28、S 4.75。

(4'R, 3S, 4Rおよび3'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(C-2''でのエビマーの混合物)(異性体C)

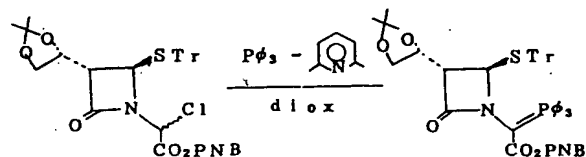


THF(250ml)中の(3'R, 3S, 4Rおよび4'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2''-ヒドロキシ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(1.713g, 2.507mmol、C-2''でのエビマーの混合物)のかくはん溶液に-15°CでN₂ 下ビリジン(284ml, 3.51mmol)を加え、次いで直ちにチオニルクロライド[2.20ml, 3.01mmol; アナヘミア(Anachemia)]を加えた。混合物を-15°Cで20分間かくはんし、次に白色沈殿を濾取した。ベンゼンで洗った後、濾液および洗液を合し、濃縮した。ベンゼン(250ml)に溶解した残渣を活性炭で処理し、濾過し、蒸発させると白色フォームとして粗標記化合物1.794g(2.665mmol、粗収率100%; 純度94.1%)が得られた。Rf 0.76(ベンゼン: Et₂O=

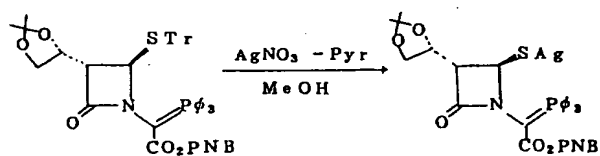
3:2); ^1Hmr (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, s, diMe), 3.17 (1H, m, H-3), 3.4-3.9 (3H, m, H-4' および H-5'), 4.67, 4.72 (1H, 2d, $J=2.5\text{ Hz}$, H-4), 5.30 (2H, s, OCH_2Ar), 5.83 (s, H-2'') および 7.1-8.3 ppm (19H, m, 芳香族 Hs); ir (ニート) ν_{max} : 1770 cm^{-1} (β -ラクタムおよびエステル)。この物質を精製することなく次の工程に使用した。

(4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル 2''-トリフエニルホスホラニリデン-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C)

1.05g が得られた。この固体を Et_2O で洗うと僅かに黄色の結晶として標記化合物 7.49g (833mモル、収率 33.3%) が得られた。 ^1Hmr (CDCl_3) δ : 1.07 (s, di-Me) および 7.1-8.2 ppm (m, 芳香族 Hs); ir (nujol) ν_{max} : 1760 cm^{-1} (C=O)。分析用試料は CH_2Cl_2 - Et_2O から結晶化により得られた。融点 $231-2^\circ\text{C}$; 分析値、 $\text{C}_{54}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{PS}$ に対する計算値: C 72.14、H 5.27、N 3.12、S 3.57; 実験値: C 72.18、H 5.43、N 2.98、S 3.41; Rf 0.17 (ベンゼン: $\text{Et}_2\text{O}=1:1$)。 (4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 銀 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル 2''-トリフエニルホスホラニリデン-2''-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート (異性体 C)



ジオキサン (350ml; LAH から蒸留) 中の (4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル 2''-クロロ-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C) (17.87g, 25.0mモル; 純度 91%; C-2'' でのエビマーの混合物)、トリフエニルホスフィン (7.27g, 27.5mモル) および 2,6-ルチジン (3.19ml, 27.5mモル) の混合物を N_2 下 40 時間加熱還流させた。溶媒を真空で蒸発させると暗色の油 29.5g が得られ、この油をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 330g; 溶離剤 ベンゼン中 20-50% Et_2O) で精製すると黄色味を帯びた固体

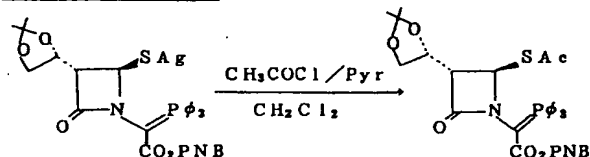


CH_2Cl_2 (10ml) 中の (4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル 2''-トリフエニルホスホラニリデン-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C) (3.19g, 0.355mモル) の溶液を蒸発させると油状残渣が得られ、これを熱メタノール (8ml; 60°C) に再溶解した。この溶液に 60° で MeOH 中の AgNO_3 の熱溶液 (0.15M, 4.0ml, 0.60mモル) 次いでピリジン (29μL, 0.36mモル) を加えた。混合物を室温で 5 時間更に 0°C で 1 時間かくはんした。沈殿を集め、氷冷メタノール次に冷 Et_2O で洗うと褐色を帯びた固体として標記化合物 2.55

mg (0.334 mmol, 収率9.4%) が得られた。i r

(nujol) ν_{\max} : 1750 cm^{-1} (s, C=O)。

(4'R, 3S, 4R および 4'S, 3R, 4S) 3-(2',
2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1
-(p-ニトロベンジル2"-トリフエニルホスホラニリ
デン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼ
チジノン (異性体C)



CH_2Cl_2 (15 ml) 中の (4'R, 3S, 4R および 4'S,
3R, 4S) 銀 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジ
オキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2"
-トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート-2
-アゼチジノン-4-チオレート (異性体C) (254 mg,

63.60, H 5.05, N 4.01, S 4.59; 実験値: C

63.34, H 5.32, N 3.83, S 4.31; Rf 0.62

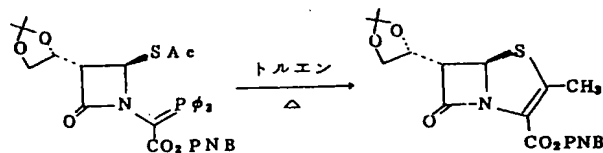
(EtOAc)。

(4'R, 5R, 6S および 4'S, 4S, 6R) p-ニトロベ

ンジル 6-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキサ

ン-4'-イル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレ

ート (異性体C)



トルエン (70 ml) 中の (4'R, 3S, 4R および 4'S,

3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジ

オキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2"-

トリフエニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-

アセチルチオ-2-アゼチジノン (異性体C) (443 mg,

0.333 mmol) の溶液 [ピリジン (100 μL , 1.24

mmol; 372 eq) を含む] $0-5^\circ\text{C}$ でアセチルクロラ

イド (71 μL , 1.0 mmol; 30 eq) を加えた。混合物

を $0-5^\circ\text{C}$ で40分間かくはんした。セライトで沈殿を濾

過した後、濾液を1N HCl (1.25 ml) を含む塩水、飽和

NaHCO_3 、次いで塩水で順次洗滌し、乾燥 (Na_2SO_4)、

蒸発させると油200 mgが生じ、この油を Et_2O から結晶

化させると白色結晶として標記化合物155 mg (0.222

mmol, 収率6.7%) が得られた。 ^1Hmr (CDCl_3)

δ : 1.23 (s, di-Me), 2.20, 2.33 (2s,

-SAc) および 7.2-8.3 ppm (m, 芳香族Hs); i r

(nujol) ν_{\max} : 1750 (β -ラクタムおよびエス

テル) および 1690 cm^{-1} (チオエステル)。分析用試料

は CH_2Cl_2 - Et_2O からの結晶化で得られた。融点 177

-8°C ; 分析値、 $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8$ PS に対する計算値: C

0.634 mmol) の懸濁液を N_2 下に6時間加熱還流させた。

溶液を蒸発させると白色固体が得られ、これをカラムクロ

マトグラフィー (SiO_2 10g; 溶離剤ベンゼン中10%

Et_2O) を行くと白色固体として標記化合物247 mg

(0.587 mmol, 収率9.27%) が得られた。 ^1Hmr

(CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s, di-Me), 2.38

(3H, s, 2- CH_3), 3.8-4.5 (4H, m, H-6,

H-4' および H-5'), 5.02-5.25-5.33-5.87

(2H, ABタイプ, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 5.57 (1H, d,

$J=1.8\text{ Hz}$, H-5) および 7.52-7.67-8.12-

8.27 ppm (4H, $\text{Ar}'\text{B}_2'$, 芳香族Hs); i r

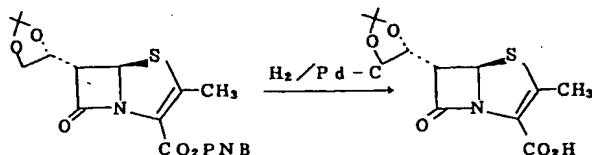
(nujol) ν_{\max} : 1760 (β -ラクタム) および

1700 cm^{-1} (エステル)。分析用試料は CH_2Cl_2 -

Et_2O から結晶化することにより得られた。融点 $167-$

8°C ; UV (EtOH) λ_{\max} : 265 (ϵ 14,000) お

および $3.14\text{ m}\mu$ ($\epsilon 10000$); 分析値、 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ に対する計算値: $\text{C } 54.28$, $\text{H } 4.79$, $\text{N } 6.66$, $\text{S } 7.63$; 実験値: $\text{C } 54.15$, $\text{H } 4.78$, $\text{N } 6.54$, $\text{S } 7.64$; $\text{R}_f 0.62$ (ベンゼン- $\text{Et}_2\text{O}=1:1$)。
($4'R, 5R, 6S$ および $4'S, 5S, 6R$) 6-($2', 2'$ -ジメチル- $1', 3'$ -ジオキソラン- $4'$ -イル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸 (異性体 C)



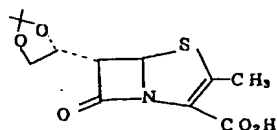
THF (20 ml) 中の ($4'R, 5R, 6S$ および $4'S, 5S, 6R$) p-ニトロベンジル 6-($2', 2'$ -ジメチル- $1', 3'$ -ジオキソラン- $4'$ -イル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレート (異性体 C) (195 mg, 0.464 mmol) の溶液を Et_2O (20 ml)、 H_2O (20 ml)、

NaHCO_3 (39 mg, 0.46 mmol) および 10% Pd-C (200 mg, エンゲルハート (Engelhardt)) と混合した。この混合物を 35 psi で室温において 4 時間水添した。触媒をセライトで除去した後、水層を EtOAc (×2) で洗い、 NaCl で飽和し、1N HCl (0.47 ml) で酸性化し、直ちに EtOAc (20 ml × 3) で抽出した。塩水で洗った抽出液を乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させると黄色味を帯びた固体 94 mg が得られ、このものをベンタンで洗滌すると黄色味を帯びた固体として標記化合物 89 mg (0.31 mmol, 収率 67%) が得られた。融点 $132-3^\circ\text{C}$; $\text{R}_f 0.60$ (アセトン: $\text{HOAc}=5:0.7$); ^1Hmr (CDCl_3) δ : 1.37, 1.43 (6H, 2s, di-Me), 2.36 (3H, s, 2-CH₃), 3.9-4.6 (4H, m, H-6, H-4' および H-5') および 5.59 ppm (1H, d, $J=1.7\text{ Hz}$, H-5); $\text{ir}(\text{nujol})$

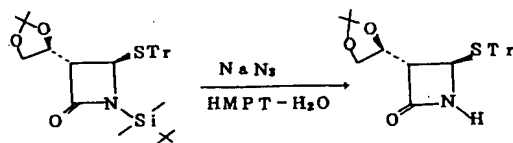
ν_{max} : 1760 (β -ラクタム) および 1660 cm^{-1} (CO_2H); $\text{UV}(\text{EtOH}) \lambda_{\text{max}}$: 309 ($\epsilon 6300$) および 263 $\text{m}\mu$ ($\epsilon 3800$)。

例 52

($4'S, 5R, 6S$ および $4'R, 5S, 6R$) 6-($2', 2'$ -ジメチル- $1', 3'$ -ジオキソラン- $4'$ -イル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸 (異性体 B)



($4'S, 3S, 4R$ および $4'R, 3R, 4S$) 3-($2', 2'$ -ジメチル- $1', 3'$ -ジオキソラン- $4'$ -イル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 C)



標記化合物を ($4'S, 3S, 4R$ および $4'R, 3R, 4S$) 1-(t -ブチル-ジメチルシリル)-3-($2', 2'$ -ジメチル- $1', 3'$ -ジオキソラン- $3'$ -イル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 B) (14.4 g, 25.8 mmol) から「異性体 C」について例 51 の記載の如くして製造した。収量 10.8 g, 24.3 mmol, 94.1%; 融点 155°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{Et}_2\text{O}$); $\text{R}_f 0.24$ (ヘキサン: $\text{EtOAc}=2:1$); Hmr (CDCl_3): 1.37, 1.40 (6H, 2s, di-Me), 3.23 (1H, dd, $J_{3-4}=2.5\text{ Hz}$, $J_{3-4}=5\text{ Hz}$, H-3), 3.7-4.5 (4H, m, H-4', H-5', N-H) 4.50 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$, H-4) および 7.1-7.6 ppm

(15H, m, 芳香族Hs); $\text{ir (nujol)} 3170$

(NH)および 1745 cm^{-1} (C=O); 分析値、

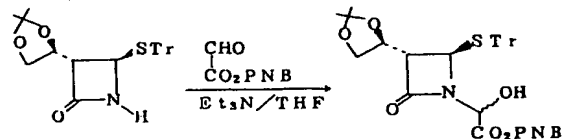
$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$ に対する計算値: C 72.78, H 6.11,

N 3.14, S 7.20; 実験値: C 72.16, H 6.11, N

3.14, S 7.17。

(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S) 3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-

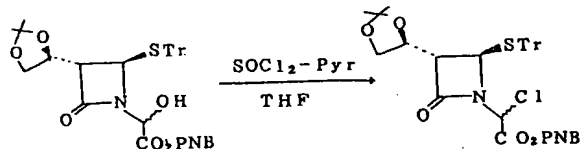
(p-ニトロベンジル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(C-2"でのエビマーの混合物)(異性体B)



標記化合物を(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S)

3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-

-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(C-2"でのエビマーの混合物)(異性体B)



標記化合物を(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S)

3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-

-イル)-1-(p-ニトロベンジル2"-ヒドロキシ-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジ

ノン(異性体B)(1.49g, 2.28mmol; C-2"でのエビマー混合物)から「異性体C」について例5.1に記載の如くして製造した。収量1.41g, 2.09mmol, 91.9

%; 黄色味を帯びたフォーム; $\text{Rf } 0.52$ (ベンゼン:

$\text{Et}_2\text{O}=5:2$); $^1\text{Hmr (CDCl}_3)$ δ : 1.30, 1.38

(6H, 2s, di-Me), 3.4-4.5(4H, m, H-

-イル)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体

B)(1.08g, 2.43mmol)から「異性体C」につい

て例5.1に記載の如くして製造した。収率15.8%, 2.41

mmol, 99.3%; 黄色味を帯びたフォーム; $\text{Rf } 0.29$

および0.22(ベンゼン: $\text{Et}_2\text{O}=1:1$) ^1Hmr

(CDCl_3) δ : 1.28, 1.34(2s, di-Me), 3.4

-4.4(m, H-3, H-4', H-5', H-2'', OH),

4.39, 4.53(2d, $J=2\text{ Hz}$, H-4), 5.15,

5.25(2s, OCH_2Ar)および7.1-8.3ppm(m,

芳香族Hs); $\text{ir (ニート)} \nu_{\text{max}}$: 3440(br,

OH), 1760(C=O), 1520, 1350 cm^{-1}

(NO_2).

(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S) 3-(2', 2'-

ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-

(p-ニトロベンジル2"-クロロ-2"-アセテート)

3, H-4', H-5'), 4.57(1H, d, $J=3\text{ Hz}$,

H-4), 5.13(s, H-2''), 5.27(s, OCH_2Ar)

および7.1-8.3ppm(19H, m, 芳香族Hs); ir

(ニート) ν_{max} : 1780 cm^{-1} (β -ラクタム, エステル)。

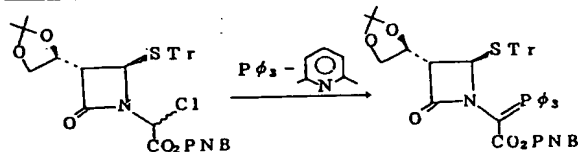
(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S) 3-(2', 2'-

-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-

(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデ

ン-2"-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチ

ジノン(異性体B)



標記化合物を(4'S, 3S, 4Rおよび3'R, 3R, 4S)

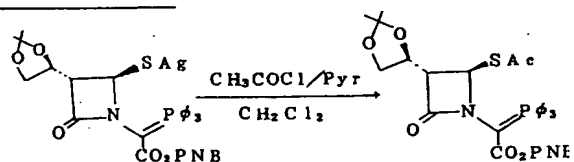
3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-

-イル)-1-(p-ニトロベンジル2"-クロロ-2"-

アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(1.40g、2.08mmol; C-2''でのエビマ-混合物)から「異性体C」について例51に記載の如くして製造した。収量4.64g、5.16mmol、24.8%; 融点190-95℃(分解、CH₂Cl₂-Et₂O); ¹Hmr(CDCI₂)δ: 1.12、1.20、1.27、1.35(4s、di-Me)および7.0-8.1ppm(m、芳香族Hs); ¹ir(CH₂Cl₂)ν_{max}: 1750cm⁻¹(β-ラクタム、エステル); 分析値、C₅₄H₄₇N₂O₇PSに対する計算値: C72.14、H5.27、N3.12、S3.57; 実験値: C71.90、H5.57、N3.07、S3.56; Rf0.21(ベンゼン:Et₂O=1:1)。

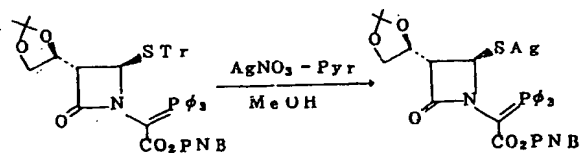
(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3S, 4R)銀3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2''-トリフェニルホスホラニ

-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2''-トリフェニルホスホラニリデン-2''-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)



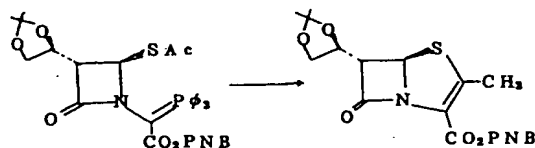
標記化合物を(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S)銀3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2''-トリフェニルホスホラニリデン-2''-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート(異性体B)(2.46g、3.22mmol)から「異性体C」について例51に記載した如くして製造した。カラムクロマトグラフィー(SiO₂ 32g、溶剤CH₂Cl₂中10-50%EtOAc=1:1)による

リデン-2''-アセテート)-2-アゼチジノン-4-チオレート(異性体B)



標記化合物を(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3S, 4R)3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2''-トリフェニルホスホラニリデン-2''-アセテート)-4-トリチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(1.00g、1.12mmol)から「異性体C」について例51に記載の如くして製造した。収量580mg、0.760mmol、67.8%; 融点129-135℃(分解); ¹ir(nujol)ν_{max}: 1745cm⁻¹(β-ラクタム、エステル)。(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S)3-(2', 2'

精製後の収量; ¹Hmr(CDCI₂)δ: 1.23、1.27、1.30(3s、di-Me)、2.22、2.33(2s、SAc)および7.3-8.3ppm(m、芳香族Hs); ¹ir(ニート)ν_{max}1755(β-ラクタム、エステル)および1695cm⁻¹(チオエステル)。(4'S, 5R, 6Sおよび4'R, 5S, 6R)p-ニトロベンジル6-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレート(異性体B)



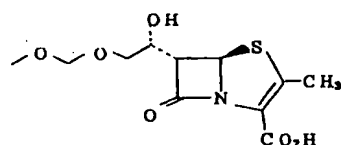
標記化合物を(4'S, 3S, 4Rおよび4'R, 3R, 4S)3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-(p-ニトロベンジル2''-トリフェニル

ホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(200mg、0.286mmol)から「異性体C」について例51に記載の如くして製造した。収量64mg、0.15mmol、53%；融点151-2℃(CH₂Cl₂/Et₂O)；Rf0.67(ベンゼン：Et₂O=1:1)；¹Hmr(CDCl₃)δ:1.29、1.38(6H、2s、di-Me)、2.30(3H、s、2-CH₃)、3.6-4.4(4H、m、H-6、H-4'、H-5')、5.00-5.18-5.28-5.46(4H、ABq、-OCH₂Ar)、5.47(1H、d、J=1.5Hz、H-5)および7.42-7.55-8.05-8.15ppm(4H、A₂B₂'、芳香族Hs)；ir(ニート)ν_{max}:1785cm⁻¹(β-ラクタム)および1710cm⁻¹(エステル)；UV(EtOH)λ_{max}:266(ε13300)および314mμ(ε9700)；元素分析値、C₁₉H₂₀N₂O₇S:C

=5:0.5)；¹Hmr(CDCl₃)δ:1.35、1.44(6H、2s、di-Me)、2.37(3H、s、2-CH₃)、3.6-4.5(4H、m、H-6、H-4'、H-5')および5.56ppm(1H、brs、H-5)；ir(ニート)ν_{max}:1785cm⁻¹(β-ラクタム)；UV(EtOH)λ_{max}:307(ε4300)および2.62mμ(ε3700)。

例53

(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R)6-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-2'-エチル)-2-エチル)-2-メチルペネム-3-カルボン酸(異性体C)



(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S)3-(1', 2'-

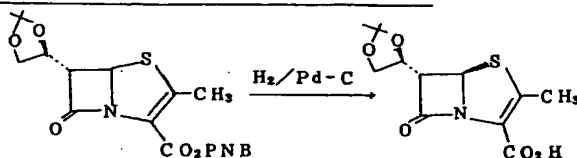
5.4.28、H 4.79、N 6.66、S 7.63；実験値：C

54.00、H 4.75、N 6.68、S 7.61。

(4'S, 5R, 6Sおよび4'R, 5S, 6R)6-(2', 2'-

-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-2-

メチルペネム-3-カルボン酸(異性体B)



標記化合物を(4'S, 5R, 6Sおよび4'R, 5S, 6R)

p-ニトロベンジル6-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-

-ジオキソラン-4'-イル)-2-メチルペネム-3-

カルボキシレート(異性体B)(79mg、0.19mmol)

から「異性体C」について例51に記載の如くして製造し

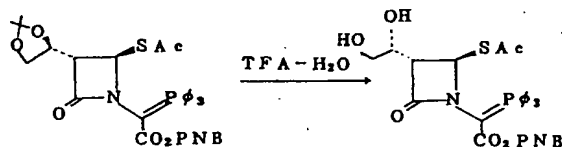
た。収量(CH₂Cl₂-ペンタンから再結晶後)9mg、

0.032mmol、17%；Rf0.54(アセトン：HOAc

ジヒドロキシエチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-

トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-

-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)



トリフルオロ酢酸(1.0ml)およびH₂O(0.1ml)中の

(4'R, 3S, 4Rおよび4'S, 3R, 4S)3-(2', 2'-

-ジメチル-1', 3'-ジオキソラン-4'-イル)-1-

(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデ

ン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチ

ジノン(異性体C)(472mg、0.676mmol)の溶液

を室温で30分間放置した。混合物をH₂O(50ml)中の

NaHCO₃(25%)の冷溶液に滴加し、CH₂Cl₂(20

ml×3)で抽出した。抽出液を飽和NaHCO₃次いで塩水

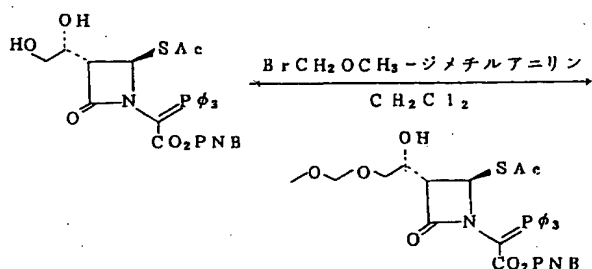
で洗い、乾燥し(Na_2SO_4)、蒸発させると黄色味を帯びたフォームとして粗製標記化合物458mg(0.695mmol、粗収率100%；純度97.3%)が得られた。 ^1Hmr (CDCl_3) δ : 2.20、2.32(2s、SAc)および7.2–8.3ppm(m、芳香族Hs)；ir(ニート) ν_{max} : 3420(OH)、1745(β -ラクタム、エステル)および1690 cm^{-1} (チオエステル)；Rf 0.16(EtOAc)。

(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)

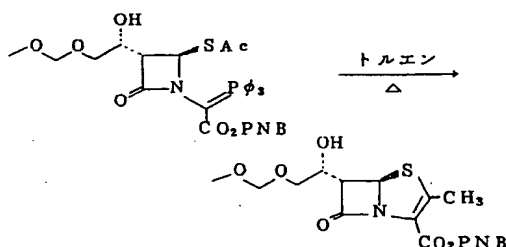
(2滴)を加え、これを更に4時間かくはんした。 CH_2Cl_2 で希釈した混合物を1N HCl、飽和 NaHCO_3 および塩水で順次洗い、乾燥し(Na_2SO_4)、蒸発させた。粗製残渣をhplc(SiO_2 、溶離剤EtOAc)で精製し、油として標記化合物51mg、0.186mmol、収率42.2%を集めた。Rf 0.24(EtOAc)； ^1Hmr (CDCl_3) δ : 2.20、2.32(2s、SAc)、3.30(s、 OCH_3)、4.52(s、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$)および7.4–8.3ppm(m、芳香族Hs)；ir(ニート) ν_{max} : 3420(OH)、1755(br、 β -ラクタムおよびエステル)および1690 cm^{-1} (チオエステル)。

(1'R, 5R, 6Sおよび1'S, 5S, 6R) p-ニトロベンジル6-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-2'-エチル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレー

ト



CH_2Cl_2 (8ml)中の(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(291mg、0.430mmol純度97.3%)およびブromoethyl methyl ether(552mg、0.442mmol；4滴)の溶液に0℃でN,N'-ジメチルアニリン(588mg、0.483mmol；5滴)を加え、混合物を室温で20時間かくはんした。追加のブromoethyl methyl ether(2滴)およびN,N'-ジメチルアニリン



トルエン(30ml)中の(1'R, 3S, 4Rおよび1'S, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体C)(167mg、0.238mmol)の溶液を N_2 下に8時間加熱還流させた。溶媒を真空で蒸発させると油状残渣が得られ、このものをhplc(SiO_2 、溶離剤EtOAc)で精製すると油として標記化合物68mg(0.16mmol、収率67%)が得られた。

Rf 0.61(EtOAc)、0.15(ベンゼン: Et_2O =

1:1); ^1Hmr (CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s, 2-CH₃), 3.35 (1H, br, OH), 3.40 (3H, s, OCH₃), 3.6-3.8 (2H, m, H-2'), 3.90 (1H, dd, $J_{6-5}=2\text{Hz}$, $J_{6-1'}=4\text{Hz}$, H-6), 4.18 (1H, m, H-1'), 4.67 (2H, s, -OCH₂O-), 5.03-5.27-5.38-5.62 (2H, ABq, OCH₂Ar), 5.65 (1H, d, $J=2\text{Hz}$, H-5) および 7.55-7.70-8.15-8.30 ppm (4H, A₂'B₂', 芳香族Hs); ir (ニート) ν_{max} : 3450 (OH), 1785 (β -ラクタム), 1710 (エステル) および 1520cm^{-1} (NO_2); UV (EtOH) λ_{max} : 266 (ϵ 13000) および $313\text{m}\mu$ (ϵ 9100); 分析値, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ に対する計算値: C 50.94, H 4.75, N 6.60; 実験値: C 51.13, H 4.77, N 6.36.

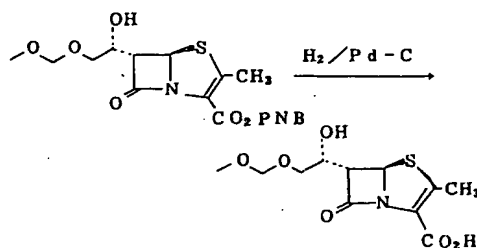
(1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) 6-(1'-ヒ

過した後、分離した水層を Et_2O ($\times 3$) で洗い、 NaCl で飽和させた。0℃で 0.1N HCl (1.2 ml) で酸性化した水層を直ちに EtOAc (15×3) で抽出した。抽出液を塩水で洗い、乾燥し (Na_2SO_4)、そして蒸発させると黄色味を帯びた固体 2.2 mg が得られた。 ^1Hmr ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.28 (3H, s, 2-CH₃), 3.27 (3H, s, OCH₃), 3.49 (2H, d, $J=6.2\text{Hz}$, 2'-H), 3.87 (1H, dd, $J_{6-5}=1.7\text{Hz}$, $J_{6-1'}=3.3\text{Hz}$, 6-H), 4.58 (2H, s, -OCH₂O-) および 5.55 ppm (1H, d, $J=1.7\text{Hz}$, 5-H); ir (KBr) ν_{max} : 3410 (OH), 1755 (β -ラクタム) および 1655cm^{-1} (CO_2H); UV (EtOH) λ_{max} : 308 (ϵ 6800) および $262\text{m}\mu$ (ϵ 4200).

融点 137-8℃ (分解)。

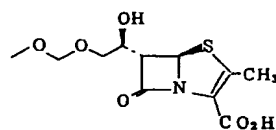
例 5.4

ドロキシ-2'-メトキシメトキシ-2'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸 (異性体 C)

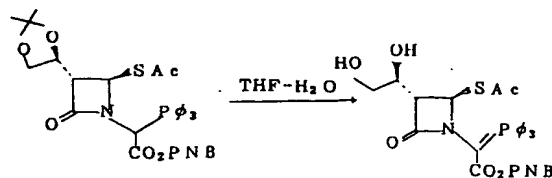


THF (10 ml) 中の (1'R, 5R, 6S および 1'S, 5S, 6R) p-ニトロベンジル 6-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-2'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボキシレート (異性体 C) (51 mg, 0.12 mmol) の溶液を Et_2O (10 ml), H_2O (10 ml), NaHCO_3 (10 mg, 0.12 mmol) および 10% Pd-C (50 mg; エンゲルハルト) と混和した。これを室温で 32 psi において 3 時間水添した。触媒をセライトで濾

(1'S, 5R, 6S および 1'R, 5S, 6R) 6-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-2'-エチル)-2-メチルベネム-3-カルボン酸 (異性体 B)



(1'S, 3S, 4R および 1'R, 3R, 4S) 3-(1', 2'-ジヒドロキシエチル)-1-(p-ニトロベンジル 2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン (異性体 B)



膜 配化合物を (4'S, 3S, 4R および 4'R, 3R, 4S)

3-(2', 2'-ジメチル-1', 3'-ジオキシラン-4'-イ

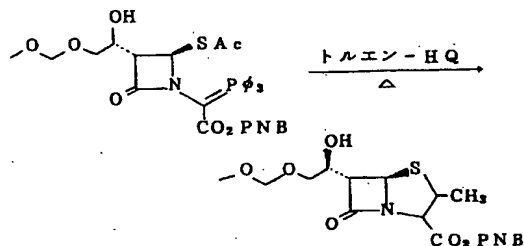
ル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(1.039、1.47mmol)から「異性体C」について例53に記載の如くして製造した。収量970mg、1.47mmol、100%、黄色味を帯びたフォーム：¹Hmr(CDC1₃)δ:2.20-2.32

(2s, -SAc)および7.3-8.2ppm(m, 芳香族Hs); ir(ニート)ν_{max}:3410(OH)、1750(β-ラクタム、エステル)および1690cm⁻¹(チオエステル):Rf0.16(EtOAc)。

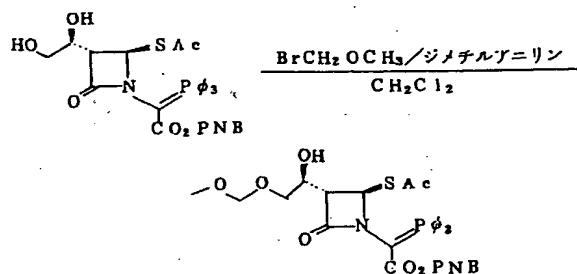
(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)

芳香族Hs); ir(ニート)ν_{max}:3420(OH)、1755(β-ラクタム、エステル)および1690(チオエステル); Rf0.32(EtOAc)。

(1'S, 5R, 6Sおよび1'R, 5S, 6R) p-ニトロベンジル6-(1'-ヒドロキシ-1'-メトキシメトキシ-2'-エチル)-2-メチルペネム-3-カルボキシレート



標記化合物を(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S) 3-(1'-ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-1'-エチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチル



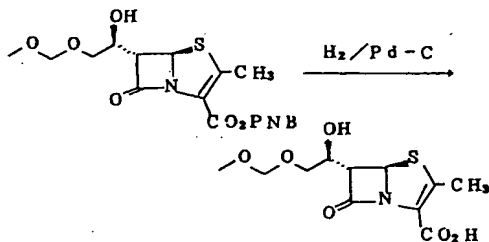
標記化合物を(1'S, 3S, 4Rおよび1'R, 3R, 4S) 3-(1', 2'-ジヒドロキシアセチル)-1-(p-ニトロベンジル2"-トリフェニルホスホラニリデン-2"-アセテート)-4-アセチルチオ-2-アゼチジノン(異性体B)(485mg、0.736mmol)から「異性体C」について例53に記載の如くして製造した。収量205mg、0.292mmol、39.6%; 油;¹Hmr(CDC1₃)δ:2.22、2.33(2s, SAc)、3.32(s, OCH₃)、4.57(s, -OCH₂O-)および7.2-8.3ppm(m,

チオ-2-アゼチジノン(異性体B)(205mg、0.292mmol)およびヒドロキノン(10mg、0.09mmol)から「異性体C」について例53に記載の如くして製造した。収量38mg、0.090mmol、31%; 152-4°C;

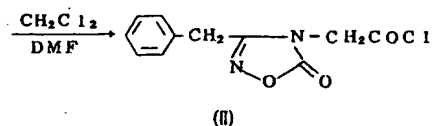
Rf0.23(ベンゼン:Et₂O=1:1);¹Hmr(CDC1₃)δ:2.37(3H, s, 2-CH₃)、3.40(3H, s, OCH₃)、3.4-3.9(3H, m, H-6, H-2'), 4.15(1H, m, H-1'), 4.67(2H, s, -OCH₂O-), 5.10-5.27-5.39-5.56(2H, ABq, -OCH₂Ar), 5.67(1H, d, J=1.5Hz, H-5), および5.55-5.16-8.15-8.27ppm(4H, A₂B₂', 芳香族Hs); ir(CH₂Cl₂ muli)ν_{max}:3370(OH)、1785(β-ラクタム)および1700cm⁻¹(エステル); UV(THF-EtOH=1:1)λ_{max}:265(ε10400)

および314mμ(ε7800)。

(1'S, 5R, 6Sおよび1'R, 5S, 6R) 6-(1'-
ヒドロキシ-2'-メトキシメトキシ-2'-エチル)-
2-メチルペネム-3-カルボン酸(異性体B)



標記化合物を(1'S, 5R, 6Sおよび1'R, 5S, 6R)
p-ニトロベンジル6-(1'-ヒドロキシ-2'-メト
キシメトキシ-2'-エチル)-2-メチルペネム-3-
カルボキシレート(異性体B)(36mg, 0.085mmol)
から「異性体C」について例53に記載の如くして製造し
た。収量7.5mg, 0.026mmol, 30%；黄色味を帯び



メチルクロライド10ml中のナトリウム3-ベンジル-
1,2,4-オキサジアゾール-5-オン-4-アセテート(I)¹
0.38g(0.0015mol)の懸濁液(メチルクロライド
はDMF2滴を含む)に室温でオキサリルクロライド0.13
ml(0.0015mol)を加えて混合物を発泡させた。反応
混合物を1時間室温でかくはんした。形成したNaClを
濾去し、濾過ケーキをメチレンクロライド少量ずつで数回
洗った。酸クロライド(II)の溶液を直接使用した。

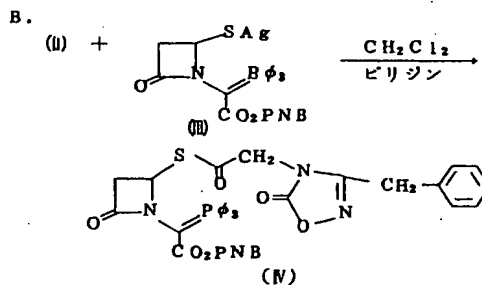
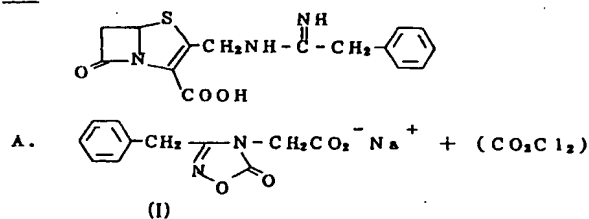
1. K. タカス (Takas) および K. ヘルサニイ
(Harsanyi)、ベリ (Ber)、第103巻、
2330頁(1970年)

た結晶；¹Hmr(CDC1₃)δ: 2.36(3H, s, 2-
CH₃)、3.39(3H, s, OCH₃)、3.6-3.9(3H,
m, H-6, H-2'), 4.15(1H, m, H-1'),
4.66(2H, s, OCH₂O)および5.67ppm(1H,
d, J=1.4Hz, H-5)；ir(CH₂Cl₂)ν_{max}:
1785(β-ラクタム)および1675cm⁻¹(CO₂H):
UV(EtOH)λ_{max}: 308(ε2900)および263
mμ(ε2900)。

例55

2-ベンズイミドイルアミノメチルペネム-3-カルボン

酸



室温下でメチレンクロライド10ml中の(III)の1.0g
(0.0015mol)およびピリジンの0.12ml(0.015
mol)の溶液を1°に冷却した。酸クロライド(II)溶液を(III)
の溶液に一時に加え、反応混合物を4°で5分間次いで室
温で1.5時間かくはんした。濃厚な沈殿が反応混合物中に
形成した。混合物を濾過し、濾液をメチレンクロライドで
希釈して70-90ml量とした。有機層を0.1NHClの
70ml、1%NaHCO₃の80mlおよび水80mlで順次洗
った。メチレンクロライド層を硫酸マグネシウムで乾燥し

た。溶媒を減圧で除去し、残留した油をマリンクロット

(Mallinckrodt) SilicAR CC-7 シリカゲルで

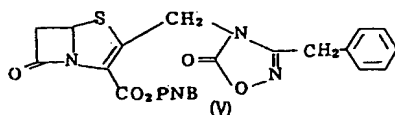
溶離剤としてクロロホルムを用いてクロマトグラフを行う

と油として(N) 0.4 g (3.05%) が得られた。IRおよび

NMRスペクトルは(N)に一致した。

C. (N)

トルエン
還流



トルエン50 ml中の(N)の0.4 g (0.00045モル)

の溶液を4時間加熱還流した。溶媒を減圧で除去し、残渣

をマリンクロット SilicAR CC-7 シリカゲルで溶離

剤としてメチレンクロライド中の5%酢酸エチルを用いて

クロマトグラフを行うと油として(V) 0.15 g (6.6%)

が得られ、このものは固化した。IRおよびNMRスペク

トルは(V)と一致した。

いてクロマトグラフを行うと標記ベネム酸0.050 g

(5.8%) が得られた。分解点156-173℃。IRおよび

NMRスペクトルは所望の生成物に一致した。

分析値、 $C_{15}H_{16}N_3O_3S \cdot 1.5 H_2O$ に対する計算値：

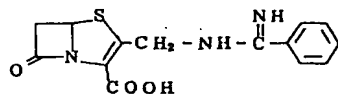
C, 52.31; H, 5.27; N, 12.20

実験値：C, 51.64; H, 4.95; N, 12.31

例56

2-フェニルイミドイルアミノメチルベネム-3-カルボ

ン酸



ナトリウム3-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-

5-オン-4-アセテートの代りに出発物質として等モル

量のナトリウム3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-

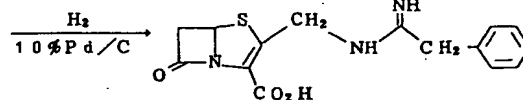
5-オン-4-アセテートを用いる以外は例55の操作

分析値、 $C_{23}H_{18}N_4O_7S$ に対する計算値：

C, 55.86; H, 3.67; N, 11.33

実験値：C, 56.17; H, 3.76; N, 11.23

D. (V)



THF 40 mlおよび無水Et₂Oの40 ml中の(V)の

0.135 g (0.00027モル)の溶液をN₂下に水40

ml中の10%Pd/C触媒のスラリーに加えた。得られた

混合物を室温で52 psiの水素初圧で3.5時間バル

(Rarr)水添装置で水添した。水素吸収は4.5 psiで

あつた。触媒を濾去し、フィルターパッドを水でよく洗つ

た。濾液に追加のジエチルエーテルを加え、層を分離した。

水層をジエチルエーテルで3度抽出した。水層を減圧で濃

縮乾固した。残渣を高圧液体クロマトグラフィー技術を用

に従うと、標記化合物が製造された。

生物学的データ

本発明の代表的化合物を種々の微生物に対する試験管内

抗生スクリーニングにかけた。示された化合物は、水に溶

解し、普通ブイヨンで希釈して後、試験管希釈法により

37℃における一夜温置によつて示された微生物に対して

次のmg/ml単位の最小阻止濃度(MIC)を示すことが

見出された。

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例) 1		菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例) 1	
		1				1	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	125		プロテウス・モルガニイ	A15153	63	
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	>125		プロテウス・レツトゲリ	A21203	32	
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	1		セラチア・マルセセンス	A20019	63	
Staph オーレウス +50%血清	A9537	8		エンテロバクター・クロアセ	A9659	16	
スタフィロコッカス・オーレウス	A9604	32		エンテロバクター・クロアセ	A9656	16	
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	4		シユードモナス・エルギノサ	A9843A	125	
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	125		シユードモナス・エルギノサ	A21213	>125	
エシエリチア・コーリ	A15119	8		ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	—	
エシエリチア・コーリ	A20341-1	2		ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	—	
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	125		バクテロイデス・フラジリス	A20931	—	
クレブシエラ種	A20468	4		バクテロイデス・フラジリス	A20929	—	
プロテウス・ミラビリス	A9900	8					
プロテウス・ミラビリス	A9716	63					

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例) 2 3		菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例) 2 3	
		2	3			2	3
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	1	1	プロテウス・モルガニイ	A15153	63	125
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	2	4	プロビデンシア・スチューアチイ	A21205	32	63
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	8	22	セラチア・マルセセンス	A20019	125	63
Staph オーレウス +50%血清	A9537	>63	>63	エンテロバクター・クロアセ	A9659	125	125
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	4	4	エンテロバクター・クロアセ	A9656	>125	125
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	8	32	シユードモナス・エルギノサ	A9843A	>125	>125
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	63	125	シユードモナス・エルギノサ	A21213	>125	>125
エシエリチア・コーリ	A15119	32	63	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	—	—
エシエリチア・コーリ	A20341-1	32	63	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	—	—
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	63	125	バクテロイデス・フラジリス	A20931	—	—
クレブシエラ種	A20468	>125	>125	バクテロイデス・フラジリス	A20929	—	—
プロテウス・ミラビリス	A9900	63	63				
プロテウス・ブルガリス	A9716	63	32				

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)		菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)	
		4	5			4	5
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	1	0.5	プロテウス・モルガニイ	A15153	125	125
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	1	4	プロビデンシア・スチュアーティ	A21205	125	32
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	8	4	セラチア・マルセセンス	A20019	>125	63
Staph. オーレウス + 50%血清	A9537	>63	>63	エンテロバクター・クロアセ	A9659	>125	125
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	4	9	エンテロバクター・クロアセ	A9656	>125	125
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	125	63	シュードモナス・エルギノサ	A9843A	-	>125
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	125	125	シュードモナス・エルギノサ	A21213	-	>125
エシエリチア・コーリ	A15119	>125	63	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	-	-
エシエリチア・コーリ	A20341-1	>125	125	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	-	-
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	>125	63	バクテロイデス・フラジリス	A20931	-	-
クレブシエラ種	A20468	>125	>125	バクテロイデス・フラジリス	A20929	-	-
プロテウス・ミラビリス	A9900	63	63				
プロテウス・バルガリス	A9716	63	32				

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)		菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)	
		11(5)	11(6)			11(5)	11(6)
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	1	2	プロテウス・モルガニイ	A15153	16	32
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	2	4	プロテウス・レツトゲリ	A21203	32	32
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	4	4	セラチア・マルセセンス	A20019	32	63
Staph. オーレウス + 50%血清	A9537	32	63	エンテロバクター・クロアセ	A9569	63	63
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	32	125	エンテロバクター・クロアセ	A9656	63	63
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	63	63	シュードモナス・エルギノサ	A9843A	16	32
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	>63	125	シュードモナス・エルギノサ	A21213	32	>125
エシエリチア・コーリ	A15119	16	16	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	-	-
エシエリチア・コーリ	A20341-1	>63	125	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	-	-
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	63	125	バクテロイデス・フラジリス	A20931	-	-
クレブシエラ種	A20468	>63	>125	バクテロイデス・フラジリス	A20929	-	-
プロテウス・ミラビリス	A9900	8	16				
プロテウス・バルガリス	A21559	63	32				

MIC (mcg/ml)			MIC (mcg/ml)		
菌	化合物 (例底)	12	菌	化合物 (例底)	12
ストレプトコツカス・ニューモニエ	A9585	0.016	プロテウス・モルガニイ	A15153	1
ストレプトコツカス・ピオゲネス	A9604	0.06	プロテウス・レッドゲリ	A21203	2
スタフィロコツカス・オーレウス	A9537	0.13	セラチア・マルセセンス	A20019	1
Staph オーレウス+50%血清	A9537	4	エンテロバクター・クロアセ	A9659	2
スタフィロコツカス・オーレウス	A9606	8	エンテロバクター・クロアセ	A9656	1
スタフィロコツカス・オーレウス	A15097	125	シユードモナス・エルギノサ	A9843A	1
ストレプトコツカス・フエカリス	A20688	63	シユードモナス・エルギノサ	A21213	125
エシエリチア・コーリ	A15119	0.5	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	125
エシエリチア・コーリ	A20341-1	63	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	—
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	8	バクテロイデス・フラジリス	A20931	—
クレブシエラ種	A20468	>125	バクテロイデス・フラジリス	A20929	—
プロテウス・ミラビリス	A9900	1			
プロテウス・バルガリス	A21559	—			

菌	MIC (mcg/ml)		化合物 (例底)			菌	MIC (mcg/ml)		化合物 (例底)		
			32	18	24				32	18	24
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	0.25	0.25	0.016		セラチア・マルセセンス	A20019	63	32	16	
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	8	8	0.25		エンテロバクター・クロアセ	A9659	125	32	>125	
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	8	4	0.03		エンテロバクター・クロアセ	A9656	125	63	>125	
Staph オーレウス+50%血清	A9537	32	63	63		シユードモナス・エルギノサ	A9843A	125	125	125	
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	16	4	16		シユードモナス・エルギノサ	A21213	125	125	>125	
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	63	16	>125		ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	—	—	—	
ストレプトコッカス・フエカリス	A20688	>125	125	16		ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	—	—	—	
エシエリチア・コーリ	A15119	63	4	63		バクテロイデス・フラジリス	A20931	—	—	—	
エシエリチア・コーリ	A20341-1	>125	16	>125		バクテロイデス・フラジリス	A20929	—	—	—	
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	125	32	>125		シユードモナス・エルギノサ	A20599	—	—	—	
クレブシエラ種	A20468	>125	125	>125		シユードモナス・エルギノサ	A9825	—	—	—	
プロテウス・ミラビリス	A9900	63	16	32		シユードモナス・エルギノサ	A20229	—	—	—	
プロテウス・バルガリス	A21559	125	16	—		プロテウス種	A20543	—	—	—	
プロテウス・モルガニイ	A15153	125	32	32		プロテウス・ミラビリス	A9716	—	—	16	
プロテウス・レツトゲリ	A21203	63	32	—		プロビデンシア・スチューアチイ	A21205	—	—	63	

MIC (mcg/ml)			化合物 (例底)	MIC (mcg/ml)			化合物 (例底)
菌		25		菌		25	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A 9585	2		セラチア・マルセセンス	A 20019	>125	
ストレプトコッカス・バイオゲネス	A 9604	16		エンテロバクター・クロアセ	A 9659	>125	
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9537	32		エンテロバクター・クロアセ	A 9656	>125	
Staph オーレウス+50%血清	A 9537	>63		シュードモナス・エルギノサ	A 9843A	125	
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9606	>125		シュードモナス・エルギノサ	A 21213	125	
スタフィロコッカス・オーレウス	A 15097	>125		ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 9833	—	
ストレプトコッカス・フェカリス	A 20688	125		ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 21522	—	
エシエリチア・コーリ	A 15119	63		バクテロイデス・フラジリス	A 20931	—	
エシエリチア・コーリ	A 20341-1	>125		バクテロイデス・フラジリス	A 20929	—	
クレブシエラ・ニューモニエ	A 15130	>125		シュードモナス・エルギノサ	A 20599	—	
クレブシエラ種	A 20468	>125		シュードモナス・エルギノサ	A 9925	—	
プロテウス・ミラビリス	A 9900	63		シュードモナス・エルギノサ	A 20229	—	
プロテウス・バルガリス	A 21559	—		プロテウス種	A 20543	—	
プロテウス・モルガニイ	A 15153	125		プロテウス・ミラビリス	A 9716	63	
プロテウス・レツトゲリ	A 21203	125		プロテウス・ミラビリス	A 9555	—	

MIC (mcg/ml)			化合物 (例)	MIC (mcg/ml)			化合物 (例)
菌		31		菌		31	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	63	プロテウス・モルガニイ	A15153	125		
ストレプトコッカス・バイオゲネス	A9604	125	プロテウス・レツトゲリ	A21203	125		
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	32	セラチア・マルセセンス	A20019	125		
Staph オーレウス+50%血清	A9537	32	エンテロバクター・クロアセ	A9659	125		
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	>125	エンテロバクター・クロアセ	A9656	32		
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	63	シュードモナス・エルギノサ	A9843A	125		
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	63	シュードモナス・エルギノサ	A21213	125		
エシエリチア・コーリ	A15119	63	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	—		
エシエリチア・コーリ	A20341-1	32	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	—		
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	>125	バクテロイデス・フラジリス	A20931	—		
クレブシエラ種	A20468	63	バクテロイデス・フラジリス	A20929	—		
プロテウス・ミラビリス	A9900	125					
プロテウス・バルガリス	A21559	>125					

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例 底)	
		33	34
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	.06	.25
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	.13	2
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	1	4
Staph オーレウス+50%血清	A9537	16	63
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	125	4
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	>125	16
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	125	125
エシエリチア・コーリ	A15119	16	4
エシエリチア・コーリ	A20341-1	>125	16
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	125	32
クレブシエラ種	A20468	>125	125
プロテウス・ミラビリス	A9900	8	16
プロテウス・バルガリス	A21559	63	16
プロテウス・モルガニイ	A15153	32	32
プロテウス・レツトゲリ	A21203	16	32
セラチア・マルセセンズ	A20019	63	32
エンテロバクター・クロアセ	A9659	125	32
エンテロバクター・クロアセ	A9656	63	63
シュードモナス・エルギノサ	A9843A	125	125
シュードモナス・エルギノサ	A21213	125	125
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	-	-
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	-	-
バクテロイデス・フラジリス	A20931	-	-
バクテロイデス・フラジリス	A20929	-	-

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例 底)		
		35	36	40
ストレプトコッカス・ニューモニエ	32	0.25	0.004	
A9585	32	0.25	0.004	
ストレプトコッカス・ピオゲネス	125	1	0.004	
A9604	125	1	0.008	
スタフィロコッカス・オーレウス	-	-	0.008	
A9537	>125	2	0.008	
Staph オーレウス +50%	-	-	0.06	
血清 A9537	>63	8	0.06	
スタフィロコッカス・オーレウス	-	-	0.06	
A9606	>125	4	0.06	
スタフィロコッカス・オーレウス	-	-	0.06	
A15097	>125	8	0.25	
ストレプトコッカス・フェカリス	>125	63	0.5	
A20688	>125	63	0.5	
エシエリチア・コーリ	>125	16	0.13	
A15119	>125	16	0.25	

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例 底)		
		35	36	40
エシエリチア・コーリ	>125	16	<0.25	
A20341-1	>125	16	0.13	
クレブシエラ・ニューモニエ	>125	16	<0.25	
A15130	>125	16	0.5	
クレブシエラ種	>125	16	0.5	
A20468	>125	16	0.5	
プロテウス・ミラビリス	>125	32	<0.25	
A9900	>125	16	0.25	
プロテウス・バルガリス	>125	16	<0.25	
A21559	>125	16	0.25	
プロテウス・モルガニイ	>125	32	1	
A15153	>125	16	1	
プロテウス・レツトゲリ	>125	16	<0.25	
A21203	>125	16	0.5	
セラチア・マルセセンズ	>125	16	0.5	
A20019	>125	16	0.5	

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例 底)		
		35	36	40
エンテロバクター・クロアセ	>125	32	4	
A9659	>125	-	2	
エンテロバクター・クロアセ	>125	16	0.5	
A9656	>125	-	0.5	
シュードモナス・エルギノサ	>125	>125	16	
A9843A	>125	-	16	
シュードモナス・エルギノサ	>125	>125	125	
A21213	>125	-	63	
ヘモフィルス・インフルエンゼ	-	-	-	
A9833	-	-	-	
ヘモフィルス・インフルエンゼ	-	-	-	
A21522	-	-	-	
バクテロイデス・フラジリス	-	-	-	
A20931	-	-	-	
バクテロイデス・フラジリス	-	-	-	
A20929	-	-	-	

菌	MIC (mcg/ml)			化合物 (例%)	菌	MIC (mcg/ml)			化合物 (例%)
	37	38	39			37	38	39	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	0.03	0.03	0.016	プロテウス・モルガニイ	A15153	8	2	4
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	0.06	0.5	0.03	プロテウス・レツトゲリ	A21203	2	2	4
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	0.5	0.03	0.06	セラチア・マルセセンス	A20019	8	16	4
Staph オーレウス+50%血清	A9537	4	0.25	0.13	エンテロバクター・クロアセ	A9659	8	32	4
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	1	0.25	0.13	エンテロバクター・クロアセ	A9656	32	1	16
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	2	0.5	0.25	シュードモナス・エルギノサ	A9843A	63	2	16
ストレプトコッカス・フエカリス	A20688	2	32	4	シュードモナス・エルギノサ	A21213	-	-	-
エシエリチア・コーリ	A15119	2	8	2	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	-	-	-
エシエリチア・コーリ	A20341-1	8	8	2	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	-	-	-
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	8	16	4	バクテロイデス・フラジリス	A20931	-	-	-
クレブシエラ種	A20468	63	32	4	バクテロイデス・フラジリス	A20929	-	-	-
プロテウス・ミラビリス	A9900	2	2	4					
プロテウス・バルガリス	A21559	4	2	2					

菌	MIC (mcg/ml)			化合物 (例%)	菌	MIC (mcg/ml)			化合物 (例%)
	43	43	43			43	43	43	
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	>63			プロテウス・モルガニイ	A15153	>63		
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	>63			プロテウス・レツトゲリ	A21203	>63		
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	>63			セラチア・マルセセンス	A20019	>63		
Staph オーレウス+50%血清	A9537	>32			エンテロバクター・クロアセ	A9659	>63		
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	>63			エンテロバクター・クロアセ	A9656	>63		
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	>63			シュードモナス・エルギノサ	A9843A	>63		
ストレプトコッカス・フエカリス	A20688	>63			シュードモナス・エルギノサ	A21213	>63		
エシエリチア・コーリ	A15119	>63			ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	-		
エシエリチア・コーリ	A20341-1	>63			ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	-		
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	>63			バクテロイデス・フラジリス	A20931	-		
クレブシエラ種	A20468	>63			バクテロイデス・フラジリス	A20929	-		
プロテウス・ミラビリス	A9900	>63							
プロテウス・バルガリス	A21559	>63							

菌	MIC (mcg/ml)	
	化合物 (例底)	
	4	5
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A 9 5 8 5	2
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A 9 6 0 4	16
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9 5 3 7	32
Staphオーレウス+50%血清	A 9 5 3 7	>32
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9 6 0 6	2
スタフィロコッカス・オーレウス	A 1 5 0 9 7	8
ストレプトコッカス・フェカリス	A 2 0 6 8 8	63
エシエリチア・コーリ	A 1 5 1 1 9	2
エシエリチア・コーリ	A 2 0 3 4 1-1	32
クレブシエラ・ニューモニエ	A 1 5 1 3 0	8
クレブシエラ種	A 2 0 4 6 8	>63
プロテウス・ミラビリス	A 9 9 0 0	4
プロテウス・バルガリス	A 2 1 5 5 9	16

菌	MIC (mcg/ml)	
	化合物 (例底)	
	4	5
プロテウス・モルガニイ	A 1 5 1 5 3	8
プロテウス・レットゲリ	A 2 1 2 0 3	8
セラチア・マルセセンス	A 2 0 0 1 9	8
エンテロバクター・クロアセ	A 9 6 5 9	8
エンテロバクター・クロアセ	A 9 6 5 6	8
シユードモナス・エルギノサ	A 9 8 4 3 A	63
シユードモナス・エルギノサ	A 2 1 2 1 3	>63
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 9 8 3 3	—
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 2 1 5 2 2	—
バクテロイデス・フラジリス	A 2 0 9 3 1	—
バクテロイデス・フラジリス	A 2 0 9 2 9	—

菌	MIC (mcg/ml)	
	化合物 (例底)	
	4	7
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A 9 5 8 5	0.5
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A 9 6 0 4	0.5
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9 5 3 7	8
Staphオーレウス+50%血清	A 9 5 3 7	32
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9 6 0 6	16
スタフィロコッカス・オーレウス	A 1 5 0 9 7	32
ストレプトコッカス・フェカリス	A 2 0 6 8 8	63
エシエリチア・コーリ	A 1 5 1 1 9	32
エシエリチア・コーリ	A 2 0 3 4 1-1	32
クレブシエラ・ニューモニエ	A 1 5 1 3 0	63
クレブシエラ種	A 2 0 4 6 8	63
プロテウス・ミラビリス	A 9 9 0 0	32
プロテウス・バルガリス	A 2 1 5 5 9	32

菌	MIC (mcg/ml)	
	化合物 (例底)	
	4	7
プロテウス・モルガニイ	A 1 5 1 5 3	63
プロテウス・レットゲリ	A 2 1 2 0 3	32
セラチア・マルセセンス	A 2 0 0 1 9	63
エンテロバクター・クロアセ	A 9 6 5 9	63
エンテロバクター・クロアセ	A 9 6 5 6	63
シユードモナス・エルギノサ	A 9 8 4 3 A	>63
シユードモナス・エルギノサ	A 2 1 2 1 3	>63
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 9 8 3 3	—
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 2 1 5 2 2	—
バクテロイデス・フラジリス	A 2 0 9 3 1	—
バクテロイデス・フラジリス	A 2 0 9 2 9	—

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)		
		48	49	50
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	>125	1	32
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	>125	6	32
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	>125	32	125
Staphオーレウス+50%血清	A9537	>63	>63	>63
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	>125	32	>125
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	>125	>125	>125
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	>125	>125	>125
エシエリチア・コーリ	A15119	>125	>125	>125
エシエリチア・コーリ	A20341-1	>125	>125	>125
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	>125	>125	>125
クレブシエラ種	A20468	>125	>125	>125
プロテウス・ミラビリス	A9900	>125	>125	>125
プロテウス・バルガリス	A21559	>125	>125	>125

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)		
		48	49	50
プロテウス・モルガニイ	A15153	>125	>125	>125
プロテウス・レッドゲリ	A21203	>125	>125	>125
セラチア・マルセセンス	A20019	>125	>125	>125
エンテロバクター・クロアセ	A9659	>125	>125	>125
エンテロバクター・クロアセ	A9656	>125	>125	>125
シュードモナス・エルギノサ	A9843A	>125	>125	>125
シュードモナス・エルギノサ	A21213	>125	>125	>125
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	-	-	-
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	-	-	-
バクテロイデス・フラジリス	A20931	-	-	-
バクテロイデス・フラジリス	A20929	-	-	-

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)			
		51	52	53	54
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A9585	63	16	4	32
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A9604	63	32	4	32
スタフィロコッカス・オーレウス	A9537	>63	63	>8	63
Staphオーレウス+50%血清	A9537	>32	>32	>32	>32
スタフィロコッカス・オーレウス	A9606	>63	63	63	>63
スタフィロコッカス・オーレウス	A15097	>63	63	>63	>63
ストレプトコッカス・フェカリス	A20688	>63	63	>63	>63
エシエリチア・コーリ	A15119	>63	>63	63	63
エシエリチア・コーリ	A20341-1	>63	>63	63	63
クレブシエラ・ニューモニエ	A15130	>63	>63	63	>63
クレブシエラ種	A20468	>63	>63	>63	>63
プロテウス・ミラビリス	A9900	63	>63	>63	63
プロテウス・ガルガリス	A21559	>63	>63	>63	>63

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例底)			
		51	52	53	54
プロテウス・モルガニイ	A15153	>63	>63	>63	>63
プロテウス・レッドゲリ	A21203	>63	63	32	63
セラチア・マルセセンス	A20019	>63	>63	>63	63
エンテロバクター・クロアセ	A9559	>63	>63	63	>63
エンテロバクター・クロアセ	A9656	>63	>63	63	63
シュードモナス・エルギノサ	A9843A	63	63	63	63
シュードモナス・エルギノサ	A21213	63	63	63	63
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A9833	-	-	-	-
ヘモフィルス・インフルエンゼ	A21522	-	-	-	-
バクテロイデス・フラジリス	A20931	-	-	-	-
バクテロイデス・フラジリス	A20929	-	-	-	-

菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例) 底		菌	MIC (mcg/ml)	化合物 (例) 底	
		55	56			55	56
ストレプトコッカス・ニューモニエ	A 9585	0.5	0.25	プロテウス・モルガニイ	A 15153	63	63
ストレプトコッカス・ピオゲネス	A 9604	0.5	0.25	プロテウス・レツトゲリ	A 21203	63	63
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9537	0.5	0.25	セラチア・マルセセンス	A 20019	63	125
Staph オーレウス+50%血清	A 9537	16	16	エンテロバクター・クロアセ	A 9659	>63	125
スタフィロコッカス・オーレウス	A 9606	32	16	エンテロバクター・クロアセ	A 9656	63	125
スタフィロコッカス・オーレウス	A 15097	>63	>125	シユードモナス・エルギノサ	A 9843A	63	63
ストレプトコッカス・フェカリス	A 20688	>63	125	シユードモナス・エルギノサ	A 21213	63	125
エシエリチア・コーリ	A 15119	63	63	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 9833	—	—
エシエリチア・コーリ	A 20341-1	>63	>125	ヘモフィルス・インフルエンゼ	A 21522	—	—
クレブシエラ・ニューモニエ	A 15130	>63	125	バクテロイデス・フラジリス	A 20931	—	—
クレブシエラ種	A 20468	>63	>125	バクテロイデス・フラジリス	A 20929	—	—
プロテウス・ミラビリス	A 9900	63	63				
プロテウス・バルガリス	A 21559	63	125				

本発明の代表的な化合物を又、マウスにおいて生体内で試験し、そのPD₅₀（処置しない場合には菌の致命的感染に対して処置したマウスの50%を保護するのに要する化合物のmg/kg単位の投薬量）を下に示す試験菌について決定した。

40 mg/kg 体重筋肉内投与後の
マウス血中濃度 (mcg/ml) *

投 与 後 分

化合物	10	20	30	45	60	90	120
例40の化合物	44.7	34.4	23.7	17.6	9.8	3.6	1

* 6匹のマウスの平均

S. オーレウス A 9537

化合物	S. オーレウス A 9537 感染菌の数	処置数	処置 経路	PD ₅₀ (mg/kg/処置)
例40の化合物	7.8×10 ⁵	2	IM	0.12
例36の化合物	6.6×10 ⁵	2	IM	7.7
例62の化合物	8.6×10 ⁵	2	IM	1.0
例56の化合物	8 × 10 ⁵	2	IM	> 5
例39の化合物	8 × 10 ⁵	2	IM	0.04

本発明の代表的な化合物の筋肉内投与後のマウスの血中濃度を測定し、下の表に報告する。

特許出願人 ブリストル・マイヤーズ カンパニー

代理人 弁理士 川 瀬 良 治

同 弁理士 吉 野 孝 親

手 続 補 正 書 (方式)

昭和55年3月10日

特許庁長官 川 原 能 雄 殿

1. 事 件 の 表 示

昭和54年特許願第159315号

2. 発 明 の 名 称

抗 菌 剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 ブリストル・マイヤーズ カンパニー

4. 代 理 人
150

住 所 東京都渋谷区桜ヶ丘24番8号
チサンマンション新南平台(電話476-2571)

氏 名 弁理士 (6323) 川 瀬 良 治



5. 補 正 の 対 象

願書に添付の明細書

6. 補 正 の 内 容

手書き明細書をタイプ浄書に補正した。内容

の補正はない。

